зепам в лекарственных формах нами предложен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией при определенных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С., Ястребов Д. В., Костычева Е. А. Модель назначения производных бензодиазепина в амбулаторных лечебных учреждениях психиатрического профиля // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 2. – С. 63–68.
2. Барам Г. И., Грачев С. А. Использование перхлората лития при выделении и анализе олиго- и полинуклеотидов // Биорганическая химия. – 1985. – Т. 11. – № 10. – С. 1420–1422.
3. Государственная Фармакопея. – Т. 1. – 13-е. изд. – 2015. – 1470 с.
4. Иноземцев П. О., Илларионова Е. А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе капсул «Омез-Д» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т.132. – № 1. – С. 52–54.
5. Лубсандоржиева П. Б., Болданова Н. Б., Попов Д. В., Коли-

чественный анализ флавоноидов в растительном средстве методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – № 1. – С. 114–115.

6. Нормативный документ 42-260-01. Грандаксин таблетки 50мг. – М., 2001. – 13 с.
7. Фармакоп. ст. предпр. ОАО «Валента Фармацевтика» 42-5293-08. Таблетки феназепам по 0,5мг, 1мг и 2,5мг. – М., 2008. – 15 с.
8. Фармакоп. ст. предпр. ЗАО «Мир – фарм» 42-0144603004. Таблетки феназепам по 0,5мг, 1мг и 2,5мг. – М., 2004. – 8 с.
9. Чмелевская Н. В., Илларионова Е. А., Федорова Г. А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Пикамилон» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – № 4. – С. 69–71.
10. Федорова Г. А., Кожанова Л. А., Полянская Е. М. Применение микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии в медицине. // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – Т. 23. – № 1. – С. 35–41.

Поступила 26.01.2017

Э. А. МАЙЛЯН

ПОКАЗАТЕЛИ ДЕНСИТОМЕТРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА RS9594738 (C>T) ГЕНА TNFSF11

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел. +38-095-578-72-27.
E-mail: mea095@yandex.ru*

Изучены показатели минеральной плотности костной ткани различных участков скелета у 483 женщин постменопаузального возраста в зависимости от генотипа полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11. Установлено, что женщины, имеющие генотипы СТ и ТТ, по сравнению с обладателями генотипа СС, характеризуются существенно сниженными ($P<0,001$ – $P=0,026$) показателями денситометрии в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра, а также дистального отдела костей предплечья. Результаты исследования могут быть использованы при разработке критериев для выявления предрасположенности к развитию постменопаузального остеопороза и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

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

E. A. MAYLYAN

BONE DENSITOMETRY INDICATORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN DEPENDING ON TNFSF11 GENE RS9594738 (C>T) POLYMORPHISM

*Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
283003, Donetsk, Illich Ave., 16;
tel. +38-095-578-72-27. E-mail: mea095@yandex.ru*

Indexes of bone tissue mineral density of various sites of skeleton at 483 postmenopausal women depending on genotype of TNFSF11 gene rs9594738 (C>T) polymorphism were studied. It was established that women, who had CT and a TT genotypes in comparison with CC genotype owners were characterized by significantly lowered ($P<0,001$ – $P=0,026$) densitometry indexes in zone of L1-L4 lumbar vertebrae, left and right proximal femoral departments, including left and right femoral necks, and also forearm bones distal department. Results of this research can be used for development of

detection criteria of predisposition to postmenopausal osteoporosis onset and for increase of treatment-and-prophylactic actions effectiveness.

Keywords: TNFSF11 gene, rs9594738, women, postmenopause, osteoporosis.

Введение

Остеопороз – широко распространенное заболевание, которому в первую очередь подвержены лица старших возрастных групп, особенно женщины в постменопаузальный период. Популяционные исследования, выполненные в 1990-е гг. в России, показали, что около трети женщин старше 50 лет имеют вышеуказанное заболевание [1].

Снижение костной массы и нарушение микроархитектуры костной ткани при остеопорозе повышают риск переломов поясничных позвонков, костей бедра, предплечья и других участков скелета. Чрезвычайная актуальность постменопаузального остеопороза, обусловленная широким распространением и тяжелыми последствиями в виде низкоэнергетических переломов, характеризующихся высоким уровнем коморбидности, летальности и инвалидности, свидетельствует о необходимости разработки современных способов раннего выявления, предупреждения и эффективного лечения заболевания [1].

Показатель минеральной плотности костной ткани (МПК) является лучшим предиктором остеопоротических переломов. На уровне МПК, а следовательно, и на риск переломов влияет широкий спектр факторов, к которым относят географические условия проживания, длительность солнечной инсоляции, уровень потребления витамина D и кальция, гиподинамию, возраст, длительность постменопаузального периода, дефицит эстрогенов, иммунные нарушения и т. д. [2, 4, 5]. Следует отметить и существенное влияние на формирование и сохранение костной массы генетических факторов, вклад которых в уровни МПК может достигать 80 % [1, 12]. Поэтому поиск генетических предикторов остеопоротических изменений костной ткани является важной задачей современной медицины [6]. Использование их в клинической практике позволит заблаговременно выявлять женщин группы риска по развитию постменопаузального остеопороза и своевременно назначать им соответствующие лечебно-профилактические мероприятия. Данный подход становится актуальным уже сейчас, так как молекулярно-генетические методы исследования становятся все более доступными для практического врача, а выполнение их считается целесообразным даже в небольших лабораториях [3].

В последние годы подчеркивается ключевая роль в обеспечении баланса между образованием и резорбцией костной ткани системы RANKL-RANK-OPG сигнализации [4]. Один из компонентов данной системы – RANKL – является лигандом активатора рецептора ядерного фактора κ B и относится к цитокинам суперсемейства фактора не-

кроза опухолей. Связываясь с соответствующим рецептором (RANK) на предшественниках или зрелых остеокластах, RANKL стимулирует созревание вышеуказанных клеток, повышает их функциональную активность и жизнеспособность.

Исходя из важной роли RANKL в биологии костной ткани, ген TNFSF11, который кодирует вышеуказанный белок, рассматривается в качестве гена-кандидата остеопороза. Вполне вероятно, что мутации гена TNFSF11 могут приводить к изменению структурно-функциональных свойств молекул RANKL и, в конечном итоге, влиять на активность остеокластов и интенсивность резорбции костной ткани. Выявлено несколько мутаций гена TNFSF11, одной из которых является полиморфизм rs9594738 (C>T). К настоящему времени выполнено ряд исследований, направленных на изучение роли данного полиморфизма в формировании остеопороза и возникновение переломов [7-9, 11]. Однако полученные в них результаты имеют определенные противоречия.

Цель исследования – изучить уровни МПК в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра, а также дистального отдела предплечья недоминантной руки у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11.

Материалы и методы исследования

Для выполнения анализа были отобраны результаты обследования 483 женщин. Критерием включения женщин в эксперимент было клинико-лабораторное подтверждение у них постменопаузы, в том числе исходя из стойкого отсутствия менструаций как минимум в течение одного года. Критериями исключения явились прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

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

Всем женщинам выполнялась остеоденситометрия. Использовались денситометры «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC

Основные характеристики обследованных женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от генотипа полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11

Показатели	Уровни показателей (Me±me) среди женщин с генотипом:			P между группами
	CC, n=139 (группа 1)	CT, n=240 (группа 2)	TT, n=104 (группа 3)	
Возраст, лет	60,0±0,83	61,0±0,73	63,0±1,12	1-2: 0,295 1-3: 0,082 2-3: 0,399
Рост, см	164,0±0,70	162,0±0,53	163,5±0,87	1-2: 0,141 1-3: 0,965 2-3: 0,201
Вес, кг	73,0±1,50	72,0±1,02	70,0±1,53	1-2: 0,246 1-3: 0,012 2-3: 0,064
Индекс массы тела	28,0±0,52	27,8±0,39	26,6±0,56	1-2: 0,552 1-3: 0,016 2-3: 0,027
Длительность постменопаузы, лет	10,0±0,85	13,0±0,68	15,0±1,17	1-2: 0,237 1-3: 0,059 2-3: 0,419

Таблица 2

Показатели денситометрии поясничных позвонков L1-L4 и проксимального отдела левого бедра у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11

Показатели денситометрии	Уровни показателей (Me±me) в группах женщин с генотипом:			P между группами
	CC (группа 1)	CT (группа 2)	TT (группа 3)	
МПК поясничных позвонков L1-L4, г/см ²	0,924±0,020 (n=139)	0,865±0,014 (n=240)	0,837±0,020 (n=104)	1-2: 0,009 1-3: <0,001 2-3: 0,008
T-критерий на уровне позвонков L1-L4	-1,10±0,18 (n=139)	-1,70±0,13 (n=240)	-1,90±0,19 (n=104)	1-2: 0,009 1-3: <0,001 2-3: 0,009
МПК шейки левого бедра, г/см ²	0,730±0,015 (n=106)	0,677±0,009 (n=195)	0,670±0,014 (n=83)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,084
T-критерий на уровне шейки левого бедра	1,10±0,14 (n=106)	-1,50±0,09 (n=195)	-1,60±0,13 (n=83)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: 0,090
МПК всего проксимального отдела левого бедра, г/см ²	0,861±0,016 (n=139)	0,811±0,010 (n=239)	0,753±0,016 (n=102)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: <0,001
T-критерий на уровне всего проксимального отдела левого бедра	-0,70±0,13 (n=139)	-1,10±0,08 (n=239)	-1,55±0,13 (n=102)	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: <0,001

Примечание: МПК – минеральная плотность костной ткани.

Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems **LU-NAR, США**). Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проводилась на уровне поясничных позвонков L1-L4 (n=483), проксимальных отделов левой (n=480) и правой (n=303) бедренной кости, в том числе зоны шейки левого (n=384) и правого (n=303) бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки (n=96). Результаты остеоденситометрии представлялись в виде показателей МПК и T-критерия.

Для определения генетического полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 использовали периферическую кровь женщин, отобранную натощак с ЭДТА. Выделение ДНК и детекцию полиморфизма осуществляли с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реакции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий хи-квадрат (χ^2). В связи с тем, что распределение отдельных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (me). Для парных сравнений центров независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Соответствие распределения данных закону Hardy-Weinberg [10] оценивали с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми отличия считались при $P < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Распределение у обследованных женщин генотипов полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 соответствовало равновесию Hardy-Weinberg ($P=0,98$). Генотипы CC, CT и TT регистрировались соответственно в 139 (28,8 %), 240 (49,7) и 104 (21,5) случаях. Частота аллеля C составила 0,536, а аллеля T – 0,464.

Анализ основных характеристик обследованных женщин показал, что возраст их был в пределах от 38 до 87 лет ($61,0 \pm 0,50$ лет), а длительность постменопаузального периода на момент обследования – от 1 до 40 лет ($12,0 \pm 0,49$ лет). Рост и вес обследованных лиц составили $162,0 \pm 0,38$ см и $72,0 \pm 0,75$ кг соответственно. ИМТ равнялся $27,6 \pm 0,27$. Необходимо отметить, что показатели веса и ИМТ имели ассоциации с полиморфными вариантами гена TNFSF11 (табл. 1). Носители генотипа CC и CT полиморфизма rs9594738 харак-

теризовались более высокими средними значениями ИМТ ($P=0,016$ и $P=0,027$ соответственно), чем обладатели генотипа TT. Кроме того, наличие генотипа CC по сравнению с генотипом TT отличалось и повышенными показателями массы тела ($P=0,012$).

Анализ результатов выполнения остеоденситометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4 показал, что в общей группе обследованных женщин средние уровни МПК и T-критерия составили соответственно $0,868 \pm 0,010$ г/см² и $-1,60 \pm 0,09$. Значения МПК шейки левого бедра и всего проксимального отдела левой бедренной кости у женщин составили соответственно $0,685 \pm 0,007$ и $0,817 \pm 0,008$ г/см², а T-критерия – $-1,50 \pm 0,07$ и $-1,00 \pm 0,07$.

В таблице 2 представлены результаты денситометрии в вышеуказанных зонах скелета женщин в зависимости от генотипов полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11. Все изученные показатели характеризовались динамикой снижения от группы женщин с генотипом CC до пациентов, имеющих генотип CT ($P < 0,001$ – $P=0,013$). Наиболее низкими характеристиками костной ткани поясничных позвонков и всего проксимального отдела левой бедренной кости отличались пациенты с генотипом TT по сравнению с обладателями как генотипа CC, так и генотипа CT ($P < 0,001$ – $P=0,009$). Кроме того, у женщин с гомозиготой TT выявлена несколько не достигающая достоверности тенденция к снижению по сравнению с гетерозиготными лицами уровней МПК ($P=0,084$) и T-критерия ($P=0,090$) в зоне шейки левого бедра.

Результаты остеоденситометрии костей правого бедра в общей группе женщин существенно не отличались от данных, полученных слева ($P > 0,05$). Значения МПК шейки и всего прокси-

Таблица 3

Показатели денситометрии правого бедра и дистального отдела предплечья у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11

Показатели денситометрии	Уровни показателей (Me±me) в группах женщин с генотипом:			P между группами
	CC (группа 1)	CT (группа 2)	TT (группа 3)	
МПК шейки правого бедра, г/см ²	$0,722 \pm 0,019$ (n=84)	$0,684 \pm 0,011$ (n=148)	$0,661 \pm 0,015$ (n=71)	1-2: 0,026 1-3: <0,001 2-3: 0,032
T-критерий на уровне шейки правого бедра	$-1,10 \pm 0,17$ (n=84)	$-1,50 \pm 0,10$ (n=148)	$-1,7 \pm 0,13$ (n=71)	1-2: 0,024 1-3: <0,001 2-3: 0,037
МПК всего проксимального отдела правого бедра, г/см ²	$0,858 \pm 0,020$ (n=84)	$0,811 \pm 0,070$ (n=148)	$0,797 \pm 0,017$ (n=71)	1-2: 0,025 1-3: <0,001 2-3: 0,038
T-критерий на уровне всего проксимального отдела правого бедра	$-0,70 \pm 0,16$ (n=84)	$-1,10 \pm 0,10$ (n=148)	$-1,20 \pm 0,14$ (n=71)	1-2: 0,019 1-3: <0,001 2-3: 0,038
T-критерий на уровне дистального отдела предплечья	$-1,30 \pm 0,30$ (n=33)	$-2,05 \pm 0,25$ (n=44)	$-3,10 \pm 0,39$ (n=19)	1-2: 0,013 1-3: <0,001 2-3: 0,001

Примечание: МПК – минеральная плотность костной ткани.

мального отдела правого бедра составили соответственно $0,689 \pm 0,008$ и $0,818 \pm 0,034$ г/см². Показатели Т-критерия определялись на уровнях $-1,4 \pm 0,075$ для шейки и $-1,0 \pm 0,077$ для всего проксимального отдела правого бедра. Показатель же Т-критерия при выполнении периферической денситометрии дистального отдела предплечья равнялся $-2,10 \pm 0,20$. Следует отметить, что средние значения МПК и Т-критерия в вышеуказанных зонах скелета у женщин с генотипом ТТ были значительно ниже (табл.3), чем у лиц с генотипом СТ ($P=0,001$ - $P=0,038$), а у последних ниже, чем в группе обладателей генотипа СС ($P=0,013$ - $P=0,026$).

Ведущим предиктором остеопоротических переломов является показатель МПК. Уровень вышеуказанного показателя костной ткани, так же как и его возрастная вариация у женщин в постменопаузу, находится под существенным генетическим контролем [6]. Учитывая то, что своевременная диагностика и ранее начало лечения остеопороза существенно снижает риск переломов, повышает выживаемость и качество жизни пациентов [6], в последние годы идет поиск генетических маркеров, предрасполагающих к низким значениям МПК и повышающих риск переломов. Такими прогностическими маркерами могут быть результаты молекулярно-генетического тестирования полиморфизмов ряда кандидатных генов остеопороза, в том числе гена TNFSF11.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о наличии связи полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с показателями МПК у женщин в постменопаузу. Установлено, что для женщин с генотипом ТТ характерны существенно сниженные значения показателей денситометрии во всех изученных участках скелета. Наиболее высокие же уровни МПК и Т-критерия определяются у лиц с генотипом СС. Полученные данные согласуются с результатами исследования Юрениной С.В. и соавт. [7], которые показали связь генотипа ТТ вышеуказанного полиморфизма с развитием постменопаузального остеопороза поясничных позвонков L1-L4 при защитном эффекте генотипа СС. Вместе с тем, в отличие от наших результатов, в данной работе не было выявлено влияния полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 на минеральную плотность шейки бедренной кости. Кроме того, они не выполняли денситометрию костей предплечья. Исследование женщин и мужчин, проживающих в Иране, также позволило обнаружить ассоциацию полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 с МПК поясничных позвонков, но не бедренной кости [8].

Следует отметить, что результаты исследования, выполненного в Китае [11], не подтвердили ассоциацию полиморфизма rs9594738 с МПК поясничных позвонков у женщин постменопаузального возраста, но при этом продемонстрировали несколько не достигающую статистической значимости ($P=0,06$) тенденцию к связи генетического

фактора с состоянием шейки бедра.

Полученные результаты в данной работе, а также результаты других исследований, несмотря на определенную противоречивость, тем не менее, позволяют говорить о важной роли полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 в развитии остеопоротических изменений костной ткани. Имеющиеся же разногласия в выводах исследователей, по всей видимости, обусловлены сложностью патогенеза заболевания, его многофакторной, полигенной природой. Реализация генетической предрасположенности к постменопаузальному остеопорозу существенно зависит от степени действия широкого перечня факторов и от не всегда учитываемых их взаимодействий друг с другом в системах «ген-ген» и «ген-внешние факторы». В нашей работе также прослеживается потенцирующее взаимовлияние на развитие остеопоротических изменений двух факторов, а именно ИМТ, который отражает конституцию женщины, и полиморфизма rs9594738. Кроме того, конечный результат исследования может зависеть от расовых, этнических, географических особенностей, возраста, длительности постменопаузального периода и т.д.

Таким образом, сравнительный анализ групп женщин постменопаузального возраста с различными генотипами полиморфизма rs9594738 (C>T) гена TNFSF11 показал, что в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки у лиц с генотипом ТТ определяются более низкие показатели МПК, чем у обладателей генотипа СС ($P<0,001$). Во всех изученных зонах скелета кроме шейки левой бедренной кости гетерозиготные (СТ) женщины имеют средние значения МПК более низкие, чем носители генотипа СС ($P<0,001$ - $P=0,026$), но более высокие, чем лица, имеющие гомозиготу ТТ ($P<0,001$ - $P=0,038$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О. М. Международные научные проекты в области остеопороза: общие усилия, одна цель // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 43-46. doi: 10.17816/RFD2016243-46.
2. Майлян Э. А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 2. – С. 15-19.
3. Майлян Э. А., Майлян Д. Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 33-40.
4. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 3. – С. 21-26.
5. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани // Проблемы остеологии. – 2013. – Т. 16, № 4. – С. 19-23.
6. Хусаинова Р. И., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-гене-

тические основы остеопороза // Биомика. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 24-51.

7. Юренева С. В., Донников А. Е., Бордакова Е. В., Якушевская О. В., Сметник А. А., Трофимов Д. Ю. Клинико-прогностическое значение молекулярно-генетических факторов при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 1. – С. 3-6.

8. Dastgheib S. A., Gartland A., Tabei S. M., Omrani G. R., Teare M. D. A Candidate Gene Association Study of Bone Mineral Density in an Iranian Population // Front Endocrinol (Lausanne). – 2016. – № 7. – P. 141. doi: 10.3389/fendo.2016.00141.

9. Guo Y., Wang J. T., Liu H., Li M., Yang T. L., Zhang X. W., Liu Y. Z., Tian Q., Deng H. W. Are bone mineral density loci associated with hip osteoporotic fractures? A validation study on previously reported genome-wide association loci in a Chinese popula-

tion // Genet Mol Res. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 202-210. doi: 10.4238/2012.January.31.1.

10. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // Am J Epidemiol. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 505-514. doi: 10.1093/aje/kwn359.

11. Tu P., Duan P., Zhang R. S., Xu D. B., Wang Y., Wu H. P., Liu Y. H., Si L. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women // Osteoporos Int. – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 179-185. doi: 10.1007/s00198-014-2854-7.

12. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2014. – Vol. 452, № 2. – P. 287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

Поступила 30.01.2017

Д. Х. ОГАНЕСЯН¹, В. Б. БРИН^{1,2}, О. Т. КАБISOV²

ВЛИЯНИЕ ИНТРАГАСТРАЛЬНОГО И ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА ЦИНКА НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА

¹Кафедра нормальной физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, Владикавказ, 362025, PCO-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40;

²ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН 362025 PCO-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47; тел. 8 (672) 53-76-61. E-mail: datosever@mail.ru, vbbrin@yandex.ru

Цель работы заключается в изучении влияния измененного кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты хлорида цинка. Экспериментальную гиперкальциемию у крыс линии Вистар создавали путем интрагастрального введения хлорида кальция. Хлорид цинка вводили внутривенно с помощью зонда, и подкожно, в дозе 20 мг/кг ежедневно на протяжении одного месяца. По истечении времени эксперимента исследовали функциональное состояние сердечной сосудистой системы, определяли основные параметры системной гемодинамики. Определялись следующие показатели: артериальное давление – инвазивно (кровяным способом) путем введения в бедренную артерию пластикового катетера. Для измерения минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводился термистор. Показания регистрировались с помощью монитора МХ-04. Рассчитывалось среднее артериальное давление по специальной формуле, частота сердечных сокращений – с помощью хирургического монитора; по специальным формулам рассчитывались сердечный индекс, ударный индекс и удельное периферическое сосудистое сопротивление. Исследования показали, что при подкожном и внутривенном введении хлорида цинка наблюдаются изменения параметров системной гемодинамики, которые проявляются в виде артериальной гипертензии. При экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция, интрагастральное введение металла вызывает достоверно меньшую гипертензивную реакцию. В группе с подкожным введением металла на фоне гиперкальциемии, изменения не были выраженными.

Ключевые слова: тяжелые металлы, хлорид цинка, гемодинамика, гиперкальциемия, крысы линии Вистар.

D. H. OGANESYAN¹, V. B. BRIN^{1,2}, O. T. KABISOV²

INFLUENCE OF ZINC CHLORIDE INTRAGASTRIC AND PARENTERAL ADMINISTRATION ON SYSTEMIC HEMODYNAMICS IN A CHANGING CALCIUM HOMEOSTASIS

¹Department of normal physiology North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz 362025 North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskayast., 40;

²Biomedical Research Institution of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushkinskayast. 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025; tel. 8 (672) 53-76-61. E-mail: datosever@mail.ru, vbbrin@yandex.ru