

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VDR

Каланходжаева Ш.Б., Шаматов М.Р.

Республиканский специализированный научно-практический центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Dolzarbli. Shereshevskiy-Terner sindromi (SHT) gipogonadizm, estrogenlar tanqisligi, D vitamini almashinuvining buzilishi va genetik omillar ta'sirida suyak mineral zichligi (SMZ) pasayishi xavfining ortishi bilan kechadi. D vitamini retseptori genining VDR BsmI (rs1544410) polimorfizmi suyak metabolizmiga ta'sir ko'rsatishi mumkin, biroq uning o'zbek populyatsiyasidagi SHT bilan kasallangan bemorlardagi roli yetarlicha o'rganilmagan.

Tadqiqot maqsadi. SHT bo'lgan voyaga yetgan ayollarda VDR BsmI (rs1544410) polimorfizmi bilan suyak metabolizmi xususiyatlari o'rtasidagi bog'liqlikni baholash.

Materiallar va usullar. 76 nafar ayol tekshirildi: SHT bo'lgan 44 nafar bemor va 32 nafar sog'lom ayol. Gormonal holat, kalsiy-fosfor almashinuvi ko'rsatkichlari, D vitamini, osteokalsin va β -CrossLaps darajalari aniqlandi. Ikki energiyali rentgen absorbsiyometriyasi (DXA) hamda VDR BsmI (rs1544410) polimorfizmini polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) usulida genotiplash amalga oshirildi.

Natijalar. SHT bo'lgan bemorlarda gipogonadizm, D vitamini tanqisligi, SMZ pasayishi va suyak remodellanishi markerlarining oshishi aniqlandi. AA genotipi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli darajada ko'proq, GG genotipi esa kamroq uchradi. VDR genotiplari bilan SMZ o'rtasida bog'liqlik aniqlanmadi. A alleli tashuvchilarda osteokalsin va β -CrossLaps darajalarining oshishi yuqori chastotada kuzatildi.

Xulosa. VDR BsmI (rs1544410) polimorfizmi o'zbek populyatsiyasida SHT bilan assotsiatsiyalangan bo'lib, u SMZ pasayishining darajasidan ko'ra, asosan suyak remodellanishi xususiyatlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: Shereshevskiy-Terner sindromi, VDR BsmI (rs1544410) polimorfizmi, D vitamini; suyak mineral zichligi, suyak remodellanishi, osteokalsin, β -CrossLaps, osteoporoz, ikki energiyali rentgen absorbsiyometriyasi (DXA), o'zbek populyatsiyasi.

SUMMARY

Background. Turner syndrome (TS) is associated with an increased risk of reduced bone mineral density (BMD) due to hypogonadism, estrogen deficiency, disturbances in vitamin D metabolism, and genetic factors. The vitamin D receptor gene polymorphism VDR BsmI (rs1544410) may influence bone metabolism; however, its role in patients with TS in the Uzbek population remains insufficiently studied.

Objective. To evaluate the association between the VDR BsmI (rs1544410) polymorphism and bone metabolism characteristics in adult women with TS.

Materials and Methods. A total of 76 women were examined: 44 patients with TS and 32 healthy women. Hormonal status, calcium-phosphorus metabolism parameters, vitamin D, osteocalcin, and β -CrossLaps were assessed. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and genotyping of the VDR BsmI (rs1544410) polymorphism using polymerase chain reaction (PCR) were performed.

Results. Patients with TS demonstrated hypogonadism, vitamin D deficiency, reduced BMD, and increased bone turnover markers. The AA genotype was significantly more frequent, whereas the GG genotype was less frequent than in the control group. No association was found between VDR genotypes and BMD. Carriage of the A allele was associated with a higher frequency of elevated osteocalcin and β -CrossLaps levels.

Conclusions. The VDR BsmI (rs1544410) polymorphism is associated with TS in the Uzbek population and may be predominantly related to alterations in bone remodeling rather than to the severity of BMD reduction.

Keywords: Turner syndrome, VDR BsmI (rs1544410) polymorphism, vitamin D, bone mineral density, bone remodeling, osteocalcin, β -CrossLaps, osteoporosis, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), Uzbek population.

Синдром Шершевского-Тернера (СШТ) – хромосомное заболевание, обусловленное полной или частичной моносомией X-хромосомы, нередко в сочетании с мозаицизмом. СШТ является единственной полной моносомией, совместимой с жизнью, и встречается приблизительно у 1 из 2000–2500 ново-

рождённых девочек. Наиболее характерными клиническими проявлениями заболевания являются низкий рост, дисгенезия гонад, гипергонадотропный гипогонадизм и бесплодие [3,10,14].

В Узбекистане исследования, посвящённые синдрому Шершевского-Тернера, преимущественно вы-

полнены в детской популяции и касаются клинических, гормональных и метаболических особенностей заболевания [1,2]. В то же время состояние костного метаболизма у взрослых пациенток с СШТ изучено недостаточно.

Эстрогены играют ключевую роль в регуляции процессов костного ремоделирования, формировании пиковой костной массы и поддержании минеральной плотности костной ткани. Вследствие гипогонадизма у пациенток с СШТ часто выявляются снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения и остеопороз, что сопровождается повышенным риском низкоэнергетических переломов [4,8,11].

В последние годы большое внимание уделяется изучению генетических факторов, способных модифицировать особенности костного обмена. Одним из наиболее изученных кандидатов является ген рецептора витамина D (VDR), кодирующий внутриклеточный рецептор витамина D и участвующий в регуляции кальций-фосфорного обмена, дифференцировки остеобластов и процессов костного ремоделирования. Несмотря на доказанную биологическую роль VDR в остеогенезе, данные о влиянии его полиморфизмов на состояние костной ткани при синдроме Шершевского-Тернера остаются неоднозначными.

На сегодняшний день опубликованы лишь единичные исследования, посвященные взаимосвязи полиморфизмов гена VDR с минеральной плотностью костной ткани и маркерами костного ремоделирования у пациенток с синдромом Шершевского-Тернера [3,7,12,13]. Это определяет актуальность дальнейшего изучения роли полиморфизма VDR BsmI (rs1544410) в формировании особенностей костного метаболизма у данной категории пациенток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить ассоциацию полиморфизма гена VDR BsmI с особенностями костного метаболизма у пациенток с синдромом Шершевского-Тернера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 76 лиц женского пола в возрасте от 18 до 42 лет, средний возраст составил $21,6 \pm 3,5$ лет (Me 21,0 лет; IQR 19,0-23,0). Основную группу составили 44 пациентки с СШТ, средний возраст составил $21,0 \pm 3,9$ лет. Контрольную группу составили 32 здоровых лиц женского пола в возрасте $22,3 \pm 2,6$ лет. Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,11$).

Уровни гормонов в сыворотке крови определяли (ФСГ, ЛГ, эстрадиол (E2)) электрохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Elecsys и cobas e. с использованием стандартных наборов Cobas Roche («Roche Diagnostics GmbH», Германия).

В лабораторные биохимические исследования были включены: определение общего кальция, фосфора, витамина D, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона (ПТГ). Уровень биохимических маркеров ремоделирования костной ткани (β -CrossLaps,

и остеокальцина), определяли с помощью автоматического анализатора ELECSYS методом электрохемилюминесцентного анализа.

Все включенные в исследование женщины подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилось в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и в проксимальном отделе бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костном денситометре Prodigy (GE Lunar Corporation, США). Для характеристики изменений МПК использовались рекомендации ВОЗ (1994).

Для оценки полученных результатов использован Z-критерий, отражающий степень отклонения полученных результатов от нормальных для данного хронологического возраста и пола. В соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии (ISCD) показатели МПК при Z-критерии $\leq -2,0$ SDS расценивали как «низкая минеральная масса кости или МПК» для данного возраста ребенка [5,6,12].

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в Научно-диагностическом центре при Институте Иммунологии и Геномики Человека АН РУз с использованием ПЦР в режиме реального времени (RT-PCR).

Концентрацию и чистоту ДНК определяли на спектрофотометре NanoDrop™ Lite (Thermo Fisher Scientific, USA). Генотипирование полиморфизма VDR 283 A>G (BsmI)(rs1544410) проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров и реактивов НПФ «Литех» (Москва, Россия).

Продукты амплификации визуализировались в 3% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, с применением ультрафиолетовой трансиллюминации (документация велась с помощью геле-документирующей системы Bio-Rad). Интерпретация генотипов проводилась двумя независимыми исследователями вслепую для исключения субъективных ошибок.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistica 23 и MedCalc версия 18.5. Исходные данные оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартного отклонения (Mean $\pm$ SD). При распределении отличным от нормального в виде медианы (Me) [интерквартильного размаха (IQR): Q25; Q75]. Качественные признаки представлены в виде долей (%) с указанием абсолютного значения. Для оценки различий между качественными признаками построены таблицы сопряженности с последующей оценкой по критерию хи-квадрата (χ^2) Пирсона. Для оценки прогностиче-

ской значимости маркеров применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), с вычислением площади под кривой AUC (area under the curve), Se (чувствительности) и Sp (специфичности) модели. Для вычисления отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) использованы модели множественной логистической регрессии. Распределение частот генотипов рецептора витамина D 283 A>G (BsmI) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаками СШТ явились: низкий рост (100%), первичная аменорея (88,6%), половой инфантилизм (77,3%), широкая грудная клетка (63,6%), X-образное искривление голеней (59,1%), кожные складки на шее (52,3%), снижение слуха (29,5%). 6 (13,6%) пациентов были замужем, однако впоследствии развелись из-за диагностированного бесплодия. Средний рост пациенток составил $136 \pm 5,4$ см, что существенно ниже нормального возрастного диапазона ($168,5 \pm 5,3$ см; $p < 0,0001$).

Таблица 1

Клинико-гормональная характеристика изученных групп (Me и IQR)

Показатели	СШТ, n=49	Контроль, n=26	p
Возраст, лет	20,0; [19,0-21,0]	22,5; [20,0-24,3]	0,11
Возраст на момент установления диагноза, лет	15,0; [13,8-16,3]		
ИМТ, кг/м ²	27,7; [21,6-30,8*]	20,4; [19,5-22,6]	<0,0001
ИМТ, 25,0-29,9 кг/м ²	12(27,3%)	2(6,3%)	
Ожирение >30,0 кг/м ²	17(38,6%)		
ФСГ, мМЕ/л	16,9; [15,3-47,5*]	9,96; [7,88-10,8]	<0,0001
ЛГ, мМЕ/л	27,2; [14,0-43,8*]	8,41; [6,22-9,33]	<0,0001
E2, pmol/l	32,9; [18,5-45,5*↓]	106,3; [86,3-183,2]	<0,0001

Таблица 2

Показатели кальций-фосфорного обмена и маркеров костного ремоделирования (Me и IQR)

Показатели	СШТ, n=44	Контроль, n=32	p
Са, ммоль/л	2,36; 2,14-2,47	2,35; 2,25-2,43	0,45
Р, ммоль/л	1,50; 1,20-1,71	1,32; 1,0-1,57	0,10
ЩФ, U/L	188,0; 150,8-211,3	134,0; 120,0-195,5	0,08
Витамин Д, ng/ml	11,7; 9,3-16,5	19,5; 16,2-27,6	0,003
ПТГ, pg/ml	28,2; 14,6-42,6	37,6; 26,2-44,7	0,05
Остеокальцин, ng/ml	36,1; 24,2-43,9	22,6; 19,5-28,3	0,001
β-cross Laps, ng/ml	0,515; 0,408-0,703	0,300; 0,270-0,427	<0,0001
Позвоночник (L1-L4)			
BMD, g/cm ²	0,900; 0,837-0,999	0,976; 0,846-1,162	0,001
T-score	-2,15; -2,50 - -1,48	1,05; 0,03-1,26	<0,0001
Z-score	-1,80; -2,43--1,40	0,94; -0,23-1,33	<0,0001
АМ, %	80,5; 74,8-84,3	103,5; 90,3-118,3	<0,0001
Бедренная кость			
BMD, g/cm ²	0,829; 0,745-0,872	0,941; 0,853-1,020	<0,0001
T-score	-1,38; -1,91 - -0,99	0,90; 0,64-1,36	<0,0001
Z-score	-1,38; -2,05 - -0,95	0,88; 0,59-1,24	<0,0001
АМ, %	83,0; 76,1-88,4	110,0; 102,0-115,0	<0,0001
Шейка бедра			
BMD, g/cm ²	0,791; 0,737-0,849	0,857; 0,780-0,954	0,002
T-score	-1,63; -1,96 - -0,94	1,0; 0,64-1,12	<0,0001
Z-score	-1,63; -1,96 - -0,63	0,92; 0,76-1,04	<0,0001
АМ, %	82,8; 77,0-91,1	110,3; 108,0-113,6	<0,0001

Примечание: BMD – минеральная плотность костной ткани; T-score – отклонение минеральной плотности костной ткани от среднего значения пиковой костной массы молодых здоровых женщин; Z-score – в сравнении с референтной группой, соответствующей возрасту обследованной, АМ – отклонение от показателя, соответствующей возрасту обследованной в процентах.

По результатам кариотипирования у 38(86,4%) пациенток классическая форма СШТ (моносомия X – 45, XO), мозаицизм – у 6 (13,6%).

Показатель ИМТ у пациенток с СШТ был статистически значимо выше, чем в группе контроля (соответственно $26,5 \pm 5,5$ кг/м² и $21,2 \pm 2,1$ кг/м²; $p < 0,0001$) (табл. 1).

Проведенный анализ показал, что в группе СШТ более четверти (27,3%) обследованных имели избыточную массу тела, более трети (38,6%) – страдали ожирением.

У пациенток с СШТ уровень ФСГ и ЛГ оказался значительно выше, а эстрадиола ниже, чем в группе контроля. Уровни Са, Р, ЩФ и ПТГ, обследованных обеих групп, были в пределах референсного интервала наборов (табл. 2).

Уровень β -CrossLaps был существенно выше, а остеокальцина ниже, чем у пациенток с СШТ по сравнению с показателями группы контроля.

Анализ распределения частот генотипов VDR 283A>G(BsmI) (rs1544410) у пациенток с СШТ и контрольной групп представлен в таблице 3.

Таблица 3

Полиморфизм, генотипы	СШТ, n=44		Контроль, n=32		ОШ (95%ДИ)	p	FDR (BH)
	n	%	n	%			
GG	14	31,8	19	59,4	3,13 (1,21-8,09)	0,02	0,03
GA	18	40,9	11	34,4	0,76 (0,29-1,95)	0,56	0,56
AA	12	27,3	2	6,3	5,63 (1,16-27,2)	0,03	0,04
G	46	52,3	49	76,6	2,98 (1,46-6,09)	0,003	0,02
A	42	47,7	15	23,4	0,33 (0,16-0,68)	0,003	0,02

Для контроля ошибки множественных сравнений применялась коррекция Benjamini-Hochberg (False Discovery Rate). После FDR-коррекции статистически значимые различия в распределении генотипов между группами ожирения и контроля сохранялись для генотипов GG и AA.

У пациенток с СШТ мажорный генотип GG гена VDR встречался реже, чем в контрольной группе. Частоты гетерозиготных вариантов GA между груп-

пами значимо не различались. Гомозиготный генотип по мутантному аллелю AA в контрольной группе встречался реже, по сравнению с пациентками с СШТ.

Для оценки возможного влияния полиморфизма VDR BsmI (283A>G) с помощью ROC-анализа были определены диагностическая значимость (AUC) и точки отсечения (cut off) витамина D, маркеров костного ремоделирования и показателей денситометрии (табл. 4).

Таблица 4

Частота достижения диагностических пороговых значений (cut-off), определённых методом ROC-анализа, в зависимости от генотипов VDR BsmI (283A>G)

Маркёры	Cut off	VDR 283A>G (BsmI)						Значимость для 3 генотипов	
		GG, n=14		GA, n=18		AA, n=12			
		n	%	n	%	n	%	p	FDR (q)
Витамин Д, ng/ml	≤17,4	7	50,0	10	55,6	7	58,3	0,908	0,988
Остеокальцин, ng/ml	>29,2	6	42,9	9	50,0	8	66,7	0,057	0,370
β-cross Laps, ng/ml	>0,390	10	71,4	14	77,8	9	75,0	0,062	0,370
Позвоночник (L1-L4)									
BMD, g/cm2	≤0,872	4	28,6	6	33,3	4	33,3	0,951	0,988
Z-score	≤-1,05	7	50,0	11	61,1	8	66,7	0,672	0,988
АМ, %	≤87,5	6	42,9	10	55,6	8	66,7	0,475	0,988
Бедренная кость									
BMD, g/cm2	≤0,872	4	28,6	4	22,2	3	25,0	0,919	0,988
Z-score	≤-1,05	6	42,9	7	38,9	4	33,3	0,883	0,988
АМ, %	≤87,5	6	42,9	4	22,2	5	41,7	0,384	0,988
Шейка бедра									
BMD, g/cm2	≤0,872	4	28,6	7	38,9	6	50,0	0,535	0,988
Z-score	≤-1,05	6	42,9	8	44,4	5	41,7	0,988	0,988
АМ, %	<87,5	7	50,0	4	22,2	5	41,7	0,243	0,973

Выбранные cut-off характеризовались удовлетворительной или высокой диагностической эффективностью: для витамина D (≤17,4 нг/мл) AUC составила 0,749 (Se 84,09%, Sp 62,50%), для остеокальцина (>29,2 нг/мл) - 0,674 (Se 56,82% и Sp 78,12%), для β -CrossLaps (>0,390 нг/мл) - 0,775 (Se 75,00% и Sp 71,87%).

Наиболее высокой диагностической ценностью обладали денситометрические показатели: Z-score ≤-1,05 (AUC 0,933; Se 72,73%; Sp 88,54%) и AM ≤87,5% (AUC 0,923; Se 73,48%; Sp 89,58%), тогда как для BMD ≤0,872 г/см² AUC составила 0,698 (Se 63,64% и Sp 59,38%).

При сравнении частоты достижения указанных пороговых значений между генотипами GG, GA и AA статистически значимых различий выявлено не было (во всех случаях $p > 0,05$). Вместе с тем отмечалась тенденция к увеличению доли пациенток с повышенными уровнями маркеров костного ремоделирования у носителей аллеля A. Так, частота превышения диагностического порога для остеокальцина увеличивалась с 42,9% у носителей генотипа GG до 50,0% при GA и 66,7% при AA, а для β -CrossLaps - с 71,4% до 77,8% и 75,0% соответственно. Однако после коррекции на множественные сравнения методом Benjamini–Hochberg статистическая значимость указанных различий не сохранялась ($q > 0,05$).

При анализе по аллелям носительство аллеля A сопровождалось увеличением доли пациенток с повышенными уровнями маркеров костного ремоделирования. Частота превышения диагностического порога остеокальцина составила 59,5% (аллель A) против 37,0% у носителей аллеля G (ОШ 2,51; 95% ДИ 1,06–5,92; $p = 0,04$), а β -CrossLaps - 64,3% (аллель A) против 37,0% соответственно (ОШ 3,07; 95% ДИ 1,29–7,33; $p = 0,01$).

Для показателей минеральной плотности костной ткани статистически значимых ассоциаций с аллелями VDR не установлено ($p > 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм VDR BsmI может быть в большей степени связан с особенностями костного ремоделирования, чем с выраженностью снижения минеральной плотности костной ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые в узбекской популяции изучена ассоциация полиморфизма VDR BsmI (rs1544410) с синдромом Шершевского-Тернера и особенностями костного метаболизма у взрослых пациенток. Полученные результаты расширяют существующие представления об ассоциации полиморфизма VDR с особенностями костного метаболизма у взрослых пациенток с СШТ.

Полученные нами данные подтвердили, что пациентки с СШТ характеризуются выраженными нарушениями гипотизарно-гонадной функции, сопровождающимися снижением уровня эстрадиола. При этом показатели кальций-фосфорного обмена оставались в пределах референсных значений, тогда как повышение уровней β -CrossLaps и остеокальцина свидетельствовало об усилении процессов костного ремоделирования.

У большинства женщин с СШТ наблюдается первичный или вторичный гипергонадотропный гипогонадизм. Дефицит эстрогена считается основным фактором риска, но другие факторы, такие как врожденные аномалии костной ткани, усиленный остеокластогенез, дефицит витамина D и другие сопутствующие заболевания, также могут способствовать повышенной хрупкости костей [8,10,14].

Bakalov V. & Bondy C. [5] считают, что снижение МПКТ при СШТ обусловлено не только гипострогией, но и особенностями самой X-хромосомной патологии, причем на результаты денситометрии существенно влияет небольшой рост пациенток.

По данным Chiarito M. et al. [8] уровни 25-ОН витамина D и остеокальцина были значительно ниже у пациенток с СШТ, чем в контрольной группе. У девочек с СШТ наблюдается низкая МПКТ и остеопения/остеопороз и у них повышен риск развития переломов по сравнению с нормальной популяцией.

Одним из основных результатов исследования явилось выявление статистически значимых различий в распределении генотипов VDR BsmI между пациентками с СШТ и здоровыми женщинами. Частота генотипа GG была ниже, тогда как генотип AA встречался чаще у пациенток с СШТ. Полученные данные позволяют предположить наличие ассоциации полиморфизма VDR BsmI с СШТ в изученной популяции.

Аналогичные исследования немногочисленны. Bianco B. et al. [7] также показали особенности распределения полиморфизмов гена VDR у пациенток с синдромом Шершевского-Тернера, что подтверждает возможную роль данного гена в генетической предрасположенности к заболеванию.

Несмотря на выявленные различия в распределении генотипов, статистически значимой ассоциации между генотипами VDR BsmI и показателями минеральной плотности костной ткани установлено не было. Наши результаты отличаются от данных Peralta López M. et al. [13], обнаруживших связь отдельных генотипов VDR с костной массой у пациенток с СШТ. Выявленные различия между исследованиями могут быть обусловлены этническим составом обследованных групп, численностью выборки и особенностями исследованной популяции. Barrientos-Rios R. et al. [6] также установили взаимосвязь между полиморфизмом гена VDR, с метаболизмом витамина D и низкой МПК у пациенток с синдромом Тернера.

Вместе с тем анализ по аллелям показал, что носительство аллеля A ассоциировалось с более высокой частотой повышения остеокальцина и β -CrossLaps. Несмотря на отсутствие статистической значимости после коррекции на множественные сравнения при анализе генотипов, аллельный анализ позволяет предположить возможную связь полиморфизма VDR BsmI с особенностями костного ремоделирования. Аналогичная направленность результатов отмечена Peralta López M. et al. [12], показавшими ассоциацию полиморфизма VDR с маркерами костного обмена у пациенток с СШТ.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют предположить, что полиморфизм VDR BsmI ассоциирован с СШТ и может быть связан с особенностями костного ремоделирования. Вместе с тем статистически значимой взаимосвязи между полиморфизмом VDR BsmI и показателями

минеральной плотности костной ткани в настоящем исследовании не установлено.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести относительно небольшую численность выборки, анализ одного полиморфизма гена VDR и обследование пациенток одной этнической группы. Это требует подтверждения полученных результатов в более крупных многоцентровых исследованиях с изучением других генетических вариантов, потенциально влияющих на костный метаболизм при СШТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимова Н.Ш. Особенности гормонального и липидного спектра у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера и множественным дефицитом гормонов аденогипофиза в узбекской популяции. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26(4):227-231. Ibragimova N.SH. Osobennosti gormonal'nogo i lipidnogo spektra u devochek s sindromom SHereshevskogo–Ternera i mnozhestvennym deficitom gormonov adenogipofiza v uzbekskoj populyacii. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011; 26(4):227-231. (in Russian)
2. Мухамедов Р.С., Исмаилов С.И., Нугманова Л.Б. и др. Определение скрытого мозаицизма и родительского происхождения X хромосомы у больных с синдромом Шерешевского–Тернера в узбекской популяции. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26(4):204-208. Muhamedov R.S., Ismailov S.I., Nugmanova L.B. i dr. Opredelenie skrytogo mozaicizma i roditel'skogo proiskhozhdeniya H hromosomy u bol'nyh s sindromom SHereshevskogo–Ternera v uzbekskoj populyacii. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2011; 26(4):204-208. (in Russian)
3. Allybocus Z., Wang C., Shi H., Wu Q. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. Climacteric. 2018; 21(6): 536-541. doi: 10.1080/13697137.2018.1501674.
4. Augoulea A., Zachou G., Lambrinoudaki I. Turner syndrome and osteoporosis. Maturitas. 2019; 130: 41-49. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.09.010.
5. Bakalov V., Bondy C. Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9(2):145-51. doi: 10.1007/s11154-008-9076-2.
6. Barrientos-Rios R., Frias S., Velázquez-Aragón J. et al. Low bone mineral density and renal malformation in Mexican patients with Turner syndrome are associated with single nucleotide variants in vitamin D-metabolism genes. Gynecol Endocrinol. 2019; 35(9): 772-776. doi: 10.1080/09513590.2019.1582626.
7. Bianco B., Verreschi I., Oliveira K. et al. Analysis of vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms in Turner syndrome patients. Gynecol Endocrinol. 2012; 28(4): 326-329. doi: 10.3109/09513590.2011.631630
8. Chiarito M., Brunetti G., D'Amato G., Faienza M. Monitoring and maintaining bone health in patients with Turner syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab. 2020; 15(6): 431-438. doi: 10.1080/17446651.2020.1834846.
9. Chiarito M., Piacente L., Chaoul N. et al. Role of Wnt-signaling inhibitors DKK-1 and sclerostin in bone fragility associated with Turner syndrome. J Endocrinol Invest. 2022; 45(6): 1255-1263. doi: 10.1007/s40618-022-01760-3.
10. Gravholt C., Viuff M., Brun S. et al. Turner syndrome: mechanisms and management. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15(10): 601-614.
11. Ikegawa K., Hasegawa Y. Fracture risk, underlying pathophysiology, and bone quality assessment in patients with Turner syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 967857. doi: 10.3389/fendo.2022.967857.
12. Peralta López M., Centeno V., Miras M. et al. Association of vitamin D receptor gene Cdx2 polymorphism with bone markers in Turner syndrome patients. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25(7-8): 669-671. doi: 10.1515/jpem-2012-0098.
13. Peralta López M., Miras M., Silvano L. et al. Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24(5-6): 307-312. doi: 10.1515/jpem.2011.047.
14. Steiner M., Saenger P. Turner Syndrome: An Update. Adv Pediatr. 2022; 69(1): 177-202. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.004.