

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА (CA)n ГЕНА КАЛЬЦИТОНИНА (CALCA) С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА И УРОВНЕМ КАЛЬЦИТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У РУССКИХ ЖЕНЩИН ВОЛГО-УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА РОССИИ

Л. И. СЕЛЕЗНЕВА¹, Р. И. ХУСАИНОВА¹, Р. З. НУРЛЫГАЯНОВ²,
Э. А. ФАЗЛЫЕВА³, Т. М. ЗИГАНШИН², Е. В. КОЖЕМЯКИНА⁴,
О. М. ЛЕСНЯК⁴, Э. К. ХУСНУТДИНОВА¹

¹ Учреждение Российской академии наук Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа

² МУ Городская клиническая больница №21, Уфа

³ МУ Городская клиническая больница №5, женская консультация, Уфа

⁴ ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, клиника семейной медицины, Екатеринбург

Постменопаузальный остеопороз – распространенное многофакторное заболевание с выраженной генетической предрасположенностью. Целью данной работы явилось изучение ассоциаций полиморфного варианта (CA)n гена кальцитонина (CALCA) с риском развития постменопаузального остеопороза и уровнем кальцитонина в сыворотке крови у русских женщин Волго-Уральского региона России. В работе использованы образцы ДНК 372 женщин в возрасте от 48 до 77 лет (175 с переломами и 197 без переломов). Показатели МПК шейки бедра исследованы у 185, МПК поясничного отдела позвоночника – у 203 женщин, определение уровня кальцитонина в сыворотке крови проведено у 168 женщин. Выявлено восемь аллельных вариантов (CA)n-полиморфизма гена CALCA с числом CA повторов 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18 и 19. Генотип CALCA_{10*10} является прометиктивным в отношении развития ОП (OR=0,21) и остеопении (OR=0,24). Обнаружена ассоциация генотипов CALCA_{10*10} и CALCA_{17*17} с высоким уровнем МПК шейки бедра. Выявлена статистически значимая ассоциация аллеля CALCA*17 с повышенным уровнем кальцитонина в сыворотке крови.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, кальцитонин, генетический полиморфизм.



Постменопаузальный остеопороз (ПМО) — многофакторное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующая потеря костной массы у женщин в течение 15—20 лет после прекращения менструаций. ПМО наблюдается у 25—30% женщин и характеризуется переломами костей с преимущественно трабекулярным строением (тел позвонков, дистальных отделов лучевой кости). В настоящее время существуют убедительные данные, позволяющие отнести ПМО к генетически обусловленным заболеваниям. Так, согласно проведенным исследованиям, дочери женщин с остеопорозом (ОП) имеют более низкую костную плотность, чем их сверстницы [7, 15]. Показано, что вариабельность минеральной плотности костной ткани (МПК) на 70—80% обусловлена генетическими факторами, а риск возникновения остеопоротических переломов — на 50—60% [2, 13]. В настоящее время перспективным подходом к выявлению генетической предрасположенности к ОП является выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с фенотипическими проявлениями заболевания [19].

Одним из генов-кандидатов ПМО является ген кальцитонина (CALCA). Кальцитонин (СТ) секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы в ответ на повышение в крови концентрации циркулирующего кальция и способствует поддержанию гомеостаза кальция. Гипокальциемическое действие СТ обусловлено подавлением костной резорбции за счет угнетения развития и активности остеокластов (ОК) [12]. Однако на сегодняшний день роль эндогенного КТ в поддержании кальциевого гомеостаза и патогенезе ОП до конца не ясна. Так, показано, что длительный дефицит СТ после тиреоэктомии или из-

быток СТ, возникающий при медуллярной карциноме щитовидной железы, не оказывали существенного влияния на плотность костной ткани [16, 21]. В то же время Alevizaki с соавторами описали инсерционный полиморфизм в гене CALCA у молодого мужчины, страдающего тяжелым ОП [1]. Согласно литературным данным, полиморфные варианты гена кальцитонина (CALCA) и рецептора кальцитонина (CTR) ассоциированы с уровнем МПК и риском развития переломов [4, 6, 9]. У женщин из Кореи была выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена CALCA с уровнем СТ в сыворотке крови [8].

В гене СТ описан полиморфизм числа динуклеотидных СА повторов, и рядом исследователей обнаружено влияние данного полиморфизма на развитие ОП и переломов [8, 9, 11]. Мы провели поиск ассоциаций микросателлитного (CA) n полиморфного локуса гена CALCA с риском возникновения переломов, развитием ОП и уровнем КТ в сыворотке крови у женщин постменопаузального возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы образцы ДНК 372 женщин русской этнической принадлежности в возрасте от 48 до 77 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан и Свердловской области. Формирование выборки осуществлялось на базе ГКБ № 21 г. Уфы, ГКБ № 5 г. Уфы и ОКБ № 1 г. Екатеринбурга. Из исследования исключались женщины с наличием заболеваний и состояний, приводящих к потере костной массы (сахарный диабет, ревматоидный артрит, хроническая почечная недостаточность, удаление яичников, резекция желудка, длительный прием глюкокортикоидов,

Таблица 1

Общая характеристика исследованных групп женщин с переломами и без переломов

Показатель	Группа с переломами $M \pm s$	Группа без переломов $M \pm s$
Объем выборки	175	197
Возраст, годы	$61,72 \pm 7,02$	$60,28 \pm 7,31$
ИМТ, кг/м ²	$26,93 \pm 4,81$	$28,9 \pm 4,99$
Возраст наступления менопаузы ¹ , годы	50,0 (47—53)	50,0 (48—52)
Длительность постменопаузы ¹ , годы	10,5 (6—18)	10,0 (5—16)

Примечания: M — среднее, s — среднее квадратичное отклонение, ¹ — данные представлены как Me ($Q25—Q75$), где Me — медиана, ($Q25—Q75$) — нижние и верхние квартили.

Таблица 2

Общая характеристика исследованных групп женщин в зависимости от результатов денситометрического исследования

Показатель	Остеопороз $M \pm s$	Остеопения $M \pm s$	Нормальная МПК $M \pm s$
Объем выборки	85	100	60
Возраст, годы	$62,34 \pm 6,45$	$61,71 \pm 7,93$	$61,15 \pm 8,54$
ИМТ, кг/м ²	$26,02 \pm 3,86$	$29,18 \pm 5,2$	$29,96 \pm 5,35$
Возраст наступления менопаузы ¹ , годы	50,0 (47—51)	50,0 (46—51)	50 (49—52)
Длительность постменопаузы ¹ , годы	14 (7—18)	12 (7—19)	9,5 (3—20)

Примечания: M — среднее, s — среднее квадратичное отклонение, ¹ — данные представлены как Me ($Q25—Q75$), где Me — медиана, ($Q25—Q75$) — нижние и верхние квартили.

иммунодепрессантов и т. д.). Общая выборка пациентов была разделена в зависимости от наличия переломов: 175 с переломами и 197 без переломов. В группу с переломами вошли женщины с низкотравматичными переломами, произошедшими в постменопаузе. Все переломы были подтверждены рентгенологически.

Оценка МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника проводилась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате QDR 4500A («Hologic», США). Показатели МПК шейки бедра исследованы у 185 женщин, МПК поясничного отдела позвоночника — у 203 женщин. Для диагностики ОП были использованы критерии ВОЗ, согласно которым к нормальным значениям МПК относятся показатели выше -1SD от референтной базы данных по Т-критерию, значения от -1SD до -2,5SD классифицируются как остеопения, отклонение ниже -2,5 SD — как остеопороз [20]. Характеристика исследуемых групп женщин приведена в табл. 1 и 2.

Из общей выборки случайным образом были отобраны 168 женщин, которым было проведено определение уровня кальцитонина в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 («DPC», США).

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [10]. Анализ микросателлитного (CA)n полиморфного локуса гена CALCA проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе «Терпик» производства компании «ДНК-технология» (г. Москва). Последовательности олигонуклеотидных праймеров

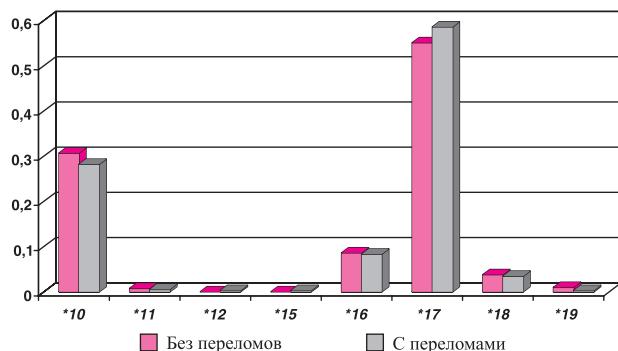


Рис. 1. Распределение частот аллелей (CA)n полиморфного локуса гена кальцитонина CALCA в группах женщин с переломами и без переломов



Рис. 2. Распределение частот генотипов (CA)n полиморфного локуса гена кальцитонина CALCA у женщин с переломами и без переломов

были опубликованы ранее [18]. Продукты амплификации разделяли в 8% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием раствором бромистого этидия и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка результатов.

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди—Вайнберга использовался критерий χ^2 . Вид распределения количественных данных оценивался по критерию Шапиро—Уилка. Равенство генеральных дисперсий оценивали с помощью критерия Ливена. После подтверждения нормальности распределения данных и равенства генеральных дисперсий в сравниваемых выборках применяли t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ (с последующим методом множественных сравнений Шеффе). Корректировка значений МПК с учетом возраста и ИМТ проводилась с помощью множественного регрессионного анализа. В случаях отличного от нормального распределения или при невыполнении условий равенства дисперсий в аналогичных сравнениях применяли непараметрические тесты (T-критерий Манна—Уитни и Н-критерий Краскала—Уоллеса). Связь между различными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля, а также у лиц с различными диагнозами применялся критерий χ^2 . Для таблиц сопряженности 2x2 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. В случае статистически значимых различий силу

Таблица 3

Анализ ассоциаций (CA)n полиморфного локуса гена кальцитонина CALCA с уровнем МПК шейки бедра и поясничных позвонков

Показатель	Генотип	N	МПК, Среднее, г/см ²	Стд. ошибка	95% доверительный интервал для среднего		Дисперсионный анализ	
					Нижняя граница	Верхняя граница	F (p)	F (p) ¹
МПК ШБ	CALCA*X*X	85	0,717	0,014	0,689	0,746	1,74 (0,18)	3,34 (0,038)
	CALCA*10*X	87	0,694	0,012	0,671	0,717		
	CALCA*10*10	113	0,755	0,046	0,655	0,855		
		185						
МПК ПП	CALCA*X*X	91	0,840	0,015	0,811	0,869	4,95 (0,01)	1,04 (0,35)
	CALCA*10*X	96	0,843	0,012	0,819	0,868		
	CALCA*10*10	16	0,947	0,038	0,867	1,027		
		203						
МПК ШБ	CALCA*Y*Y	34	0,721	0,024	0,672	0,770	1,00 (0,37)	3,78 (0,025)
	CALCA*17*Y	93	0,696	0,011	0,674	0,719		
	CALCA*17*17	58	0,723	0,019	0,686	0,761		
		185						
МПК ПП	CALCA*Y*Y	40	0,879	0,023	0,834	0,925	1,35 (0,26)	0,75 (0,47)
	CALCA*17*Y	106	0,846	0,012	0,822	0,871		
	CALCA*17*17	57	0,836	0,019	0,798	0,874		
		203						

Примечания: n — объем выборки, МПК ШБ — минеральная плотность костной ткани шейки бедра, МПК ПП — минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков, (p)¹ — уровень статистической значимости, полученный после стандартизации показателей МПК по возрасту и ИМТ.

ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR). Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при p<0,05, где p — уровень значимости критерия. В качестве инструмента вычислений использован пакет прикладных программ «SPSS v.13.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ассоциаций полиморфного локуса (CA)n гена CALCA с риском развития переломов

В обследуемых группах женщин было выявлено восемь аллелей (CA)n-полиморфизма гена CALCA с числом CA повторов 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18 и 19. Распределение частот аллелей бимодальное, с пиками, соответствующими числу CA-повторов 10 и 17 (рис. 1). Частота аллеля CALCA*17 была максимальной и варьировала от 55,1% в группе без переломов до 58,6% у женщин с переломами. Следующими по частоте оказались аллели CALCA*10 (28,2% в группе с переломами и 30,7% в контроле) и CALCA*16 (8,33% и 8,63% соответственно). Различия в распределении частот аллелей в исследуемых выборках не были статистически значимы ($\chi^2=4,71$; p=0,69). Частоты генотипов (CA)n полиморфизма гена CALCA показаны на рис. 2. Преобладающим оказался генотип CALCA*10*17, частота которого составила 36,04% в группе без переломов и 36,8% в группе с переломами. Генотип CALCA*17*17 чаще встречался у лиц с переломами (36,7%) по сравнению с группой контроля (29,95%), однако различия в распределении частот генотипов также не были статистически значимы ($\chi^2=10,10$; p=0,89).

Анализ ассоциаций полиморфного локуса (CA)n гена CALCA с риском развития остеопороза

Мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов в выборках больных ОП, остео-

пенией и здоровых женщин. Анализ распределения частот аллелей показал, что у женщин с нормальными показателями МПК (здоровых) отмечается повышение частоты аллеля CALCA*10 (36,7%) по сравнению с группой с остеопенией (28,1%) и ОП (32%), а также повышение частоты аллеля CALCA*16 (10,83%, 6,63% и 7,84% соответственно) (рис. 3). В группе здоровых женщин частота аллеля CALCA*17 составила 49,2% и была несколько ниже по сравнению с группой с остеопенией (58,67%) и ОП (53,9%), однако различия в распределении частот аллелей в исследуемых выборках не были статистически значимыми ($\chi^2=6,82$; p=0,23).

Анализ распределения частот генотипов показал, что генотип CALCA*10*10 у здоровых женщин встречается значительно чаще по сравнению с больными ОП (18,3% и 4,5%; $\chi^2=6,13$, p=0,013) и группой с остеопенией (18,3% и 5,1%; $\chi^2=5,78$, p=0,016), то есть генотип CALCA*10*10 является маркером пониженного риска развития ОП (OR=0,21; 95% CI 0,06—0,69) и остеопении (OR=0,24; 95% CI 0,08—0,73) (рис. 4). Также в группе с нормальными показателями МПК отмечается повышение частоты генотипа CALCA*16*17 и снижение частот генотипов CALCA*10*17 и CALCA*10*16 по сравнению с больными ОП и группой с остеопенией, однако различия в распределении частот генотипов не являются статистически значимыми (p>0,05).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что генотип CALCA*10*10 является протективным в отношении развития ОП (OR=0,21) и остеопении (OR=0,24) у женщин русской этнической принадлежности. Наши результаты противоречат исследованию, проведенному в Мексике, согласно которому генотип CALCA*16*16 является протективным в отношении развития ОП, а генотип CALCA*10*10 — маркером повы-

Таблица 4

Анализ ассоциаций уровня кальцитонина с полиморфным локусом (*CA*) гена кальцитонина *CALCA*

Ген/ полиморфизм	Генотип	n	Ме(Q25—Q75)	p
<i>CALCA</i> / (<i>CA</i>)n	*10*10	4	1,75 (1,1—2,3)	0,15
	*10*X	31	3,2 (1,3—5,4)	
	*X*X	41	2,5 (1,3—4,3)	
<i>CALCA</i> / (<i>CA</i>)n	*17*17	29	2,7 (1,5—4,3)	0,044
	*17*Y	34	3,1 (1,3—6,5)	0,037¹
	*Y*Y	13	2,04 (1,2—2,3)	0,014²

Примечания: p — уровень статистической значимости; n — объем выборки; Me (Q25—Q75) — медиана (нижние и верхние квартили); 1 — уровень статистической значимости, полученный при сравнении лиц с генотипами *CALCA**17*Y и *CALCA**Y*Y (с учетом поправки на множественность сравнений); 2 — уровень статистической значимости, полученный при сравнении лиц с наличием аллеля *CALCA**17 (генотипы *CALCA**17*17 и *CALCA**17*Y) и отсутствием аллеля *CALCA**17 (генотип *CALCA**Y*Y).

Рис. 3. Распределение частот аллелей (*CA*)n полиморфного локуса гена кальцитонина *CALCA* у женщин больных остеопорозом, остеопенией и здоровых

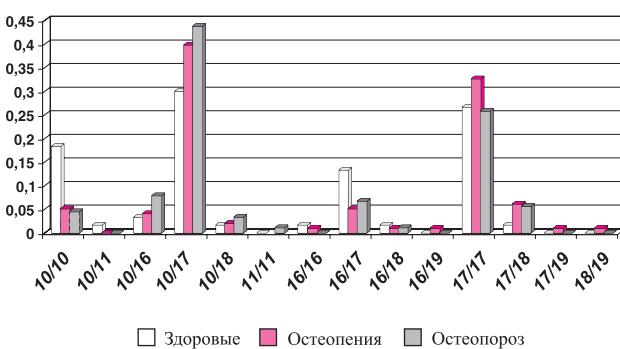


Рис. 4. Распределение частот генотипов (*CA*)n полиморфного локуса гена кальцитонина *CALCA* у женщин русской этнической принадлежности больных остеопорозом, остеопенией и здоровых

шенного риска, что, видимо, связано с этническими различиями изученных популяций [9].

Анализ ассоциаций полиморфного локуса (*CA*)n гена *CALCA* с уровнем минеральной плотности костной ткани (МПК).

Учитывая, что наиболее часто встречающимися являются аллели *CALCA**17 и *CALCA**10, мы провели сравнение средних показателей МПК у носителей 0, 1 и 2 копий аллелей *CALCA**10 и *CALCA**17. Генотипы с отсутствием аллеля *CALCA**10 мы обозначали как *CALCA**X*X, с одной копией аллеля *CALCA**10 — *CALCA**10*X, соответственно генотипы с отсутствием аллеля *CALCA**17 — *CALCA**Y*Y и с одной копией аллеля *CALCA**17 — *CALCA**17*Y.

При сравнении МПК у лиц с генотипами *CALCA**X*X, *CALCA**10*X и *CALCA**10*10 выявлены статистически значимые различия (табл. 3). В среднем уровень МПК во всех точках измерения был выше у женщин с генотипом *CALCA**10*10, причем различия в показателях МПК шейки бедра были статистически значимы после применения поправки на возраст и индекс массы тела (ИМТ) ($p=0,038$). У лиц, гетерозиготных по наличию аллеля *CALCA**10, наблюдались более низкие значения МПК шейки бедра по сравнению с гомозиготными носителями аллеля *CALCA**10 ($p=0,044$).

В среднем различия в показателях МПК в трех точках измерения у лиц с генотипами *CALCA**17*17, *CALCA**17*Y и

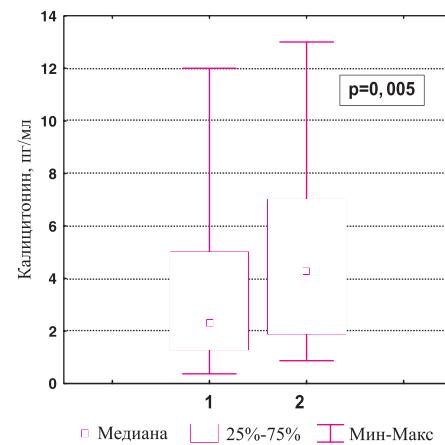


Рис. 5. Сравнительный анализ уровня кальцитонина у женщин постменопаузального возраста без переломов (группа 1) и с переломами (группа 2)

*CALCA**Y*Y не были статистически значимы, однако после корректировки значений МПК с учетом возраста и ИМТ выявлены различия в показателях МПК шейки бедра ($p=0,025$). У лиц с гомозиготным генотипом *CALCA**17*17 средние значения МПК шейки бедра были выше по сравнению с гетерозиготными носителями данного аллеля ($p=0,026$).

Согласно полученным нами результатам, генотипы *CALCA**10*10 и *CALCA**17*17 ассоциированы с высокими показателями МПК шейки бедра у женщин русской этнической принадлежности. Сравнение с данными других авторов свидетельствует о выраженных межпопуляционных различиях. Так, аллель *CALCA**10 ассоциирован с низким уровнем МПК поясничных позвонков у женщин постменопаузального возраста из Японии [11]. Исследование, проведенное в Мексике, выявило, что генотип *CALCA**10*10 ассоциирован с низкими показателями МПК поясничных позвонков [9]. В корейской популяции не было обнаружено влияния (*CA*)n полиморфизма гена *CALCA* на МПК [8].

Анализ ассоциаций уровня кальцитонина с полиморфным локусом (*CA*)n гена *CALCA*

Сравнительный анализ уровня КТ у женщин с переломами и без переломов выявил статистически значимые различия ($p=0,005$). Уровень КТ у женщин с переломами был выше — медиана 4,3 пг/мл (интерквартильный размах от 1,9 до 7,0 пг/мл) по сравнению с контролем

ной группой без переломов — 2,3 пг/мл (от 1,3 до 5 пг/мл) (рис. 5). Согласно исследованиям, проведенным Reginster и соавт., базальный уровень КТ и скорость метаболического клиренса КТ не отличались у пациентов с переломами бедра и в контрольной группе [14]. Сходные результаты были получены Beringer и соавт. [3]. В другом исследовании не было выявлено ассоциации уровня КТ с остеопорозом [5]. Однако повышение концентрации КТ у женщин с ОП было описано в работе Tiegs и соавт., что согласуется с полученными нами данными. Авторы предположили, что повышенное высвобождение кальция при ОП и переломах может стимулировать секрецию КТ [17]. Корреляционный анализ не выявил связи КТ с уровнем МПК шейки бедра и поясничных позвонков у женщин в постменопаузе ($p>0,05$).

Мы провели анализ ассоциаций (*CA*)_n полиморфного локуса гена *CALCA* с уровнем КТ у женщин постменопаузального возраста (табл. 4). Выявлено, что уровень КТ (медиана и интерквартильный размах) у женщин с генотипом *CALCA*17*17* составил 2,7 пг/мл (от 1,5 до 4,3 пг/мл), у лиц с генотипом *CALCA*17*Y* — 3,1 пг/мл (от 1,3 до 6,5 пг/мл), у лиц с отсутствием аллеля *CALCA*17* — 2,04 пг/мл (от 1,2 до 2,3 пг/мл), статистически значимые различия обнаружены между группами с генотипами *CALCA*17*Y* и *CALCA*Y*Y* ($p=0,037$). Также выявлено повышение уровня КТ у гомо- и гетерозиготных носителей аллеля *CALCA*17* по сравнению с лицами с отсутствием данного аллеля ($p=0,014$). Итак, нами обнаружена ассоциация аллеля *CALCA*17* с повышенным уровнем КТ у женщин русской этнической принадлежности. Согласно литературным данным, у женщин из Кореи была обнаружена ассоциация генотипа *CALCA*10*10* с повышенным уровнем КТ [8], однако у женщин из Японии не было выявлено ассоциации (*CA*)_n — полиморфизма гена *CALCA* с уровнем гормона [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании показано, что (*CA*)_n полиморфный локус гена *CALCA* вносит определенный вклад в развитие ПМО у женщин русской этнической принадлежности:

1. Генотип *CALCA*10*10* является протективным в отношении развития постменопаузального остеопороза (OR=0,21) и остеопении (OR=0,24).
2. Обнаружена ассоциация генотипов *CALCA*10*10* и *CALCA*17*17* с высоким уровнем МПК шейки бедра.
3. Выявлена ассоциация аллеля *CALCA*17* с повышенным уровнем кальцитонина.

SUMMARY

*Postmenopausal osteoporosis is a widespread complex disease with strong genetic predisposition. The aim of this study was to find association of (*CA*)_n polymorphism of calcitonin gene (*CALCA*) with the risk of postmenopausal osteoporosis and serum calcitonin level in Russian women from Volga-Ural region. DNA samples of 372 women aged from 48 to 77 years old (175 with fractures and 197 without fractures) were used in the study. Femoral neck BMD was measured in 185 women, lumbar spine BMD — in 203 women. The serum calcitonin was measured in 168 women. Eight alleles of (*CA*)_n polymorphism were revealed: each allele contained 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18 and 19 CA repeats. *CALCA*10*10* genotype is a marker of the decreased risk of osteoporosis (OR=0,21) and osteopenia (OR=0,21). *CALCA*10*10* and *CALCA*17*17* genotypes were shown to be*

*associated with high femoral neck BMD. Statistically significant association of *CALCA*17* allele with the increased calcitonin level have been shown.*

Key words: postmenopausal osteoporosis, calcitonin, genetic polymorphism.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alevizaki M., Stevenson J.C., Girgis S.I. et al. Altered calcitonin gene in a young patient with osteoporosis // BMJ. — 1989. — Vol. 6, № 298 (6682). — P. 1215—1216.
2. Andrew T., Antionides L., Scurrah K.J. et al. Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD // J. Bone. Miner. Res. — 2005. — Vol. 20, № 1. — P. 67—74.
3. Beringer T.R., Ardill J., H.M. Taggart. Absence of evidence for a role of calcitonin in the etiology of femoral neck fracture // Calcif. Tissue. Int. — 1986. — Vol. 39, № 5. — P. 300—303.
4. Braga V., Motte M., Mirandola S. et al. Association of CTR and COLIA1 alleles with BMD values in peri- and postmenopausal women // Calcif. Tissue. Int. — 2000. — Vol. 67, № 5. — P. 361—366.
5. Chesnut 3rd C.H., Baylink D.J., Sisom K. et al. Basal plasma immunoreactive calcitonin in postmenopausal osteoporosis // Metabolism. — 1980 — Vol. 29, № 6. — P. 559—562.
6. Drews K., Seremak-Mrozikiewicz A., Bartkowiak-Wieczorek J. et al. Genetic polymorphism of the calcitonin receptor gene and bone mineral density in Polish population of postmenopausal women // Ginekol. Pol. — 2005 — Vol. 76, № 8. — P. 612—618.
7. Evans R., Marel G., Lancaster E. et al. Bone mass is low in relatives of osteoporosis patients // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 109. — P. 870—873.
8. Kim J.G., Choi Y.M., Moon S.Y., Lee J.Y. Association of the calcitonin gene (CA) polymorphism with bone mass and bone responsiveness to hormone therapy in postmenopausal Korean women // Menopause. — 2003. — Vol. 10, № 6. — P. 544—549.
9. Magana J.J., Gomez R., Cisneros B. et al. Association of the CT gene (CA) polymorphism with BMD in osteoporotic Mexican women // Clin. Genet. — 2006. — Vol. 70, № 5. — P. 402—408.
10. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA // Methods in molecular biology. — Ed. Walker J.M. N.Y.; Haman press, 1984. — P. 31—34.
11. Miyao M., Hosoi T., Emi M. et al. Association of bone mineral density with a dinucleotide repeat polymorphism at the calcitonin (CT) locus // J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 45, № 6. — P. 346—350.
12. Pondel, M. Calcitonin and calcitonin receptors: bone and beyond // Int. J. Exp. Pathol. — 2000 — Vol. 81, № 6. — P. 405—422.
13. Ralston S. The genetics of osteoporosis // Bone. — 1999. — Vol. 25, № 1. — P. 85—86.
14. Reginster, J.Y. Calcitonin // Rev. Med. Liege. — 1996 — Vol. 51, № 1. — P. 116—119.
15. Seeman E., Hopper J., Bach L. et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis // N Engl J Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 554—558.
16. Sugino K., Kure Y., Iwasaki H., Matsumoto A. Does total thyroidectomy induce metabolic bone disturbance? // Int. Surg. — 1992 — Vol. 77, № 3. — P. 178—180.
17. Tiegs R.D., Body J.J., Wahner H.W. et al. Calcitonin secretion in postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 1985 — Vol. 25, № 312(17). — P. 1097—1100.
18. Tsukamoto, K. A polymorphic CA repeat sequence at the human calcitonin locus // J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 43, № 2. — P. 146—147.
19. Uitterlinden A.G., van Meurs J.B., Rivadeneira F., Pols H.A. Identifying genetic risk factors for osteoporosis // J. Musculoskeletal. Neuronal. Interact. — 2006. — Vol. 6, № 1. — P. 16—26.
20. WHO technical report. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // Geneva, 1994. — ser. 843 — p. 129.
21. Wuster C., Ruae F., Meyer C. et al. Long-term excess of endogenous calcitonin in patients with medullary thyroid carcinoma does not affect bone mineral density // J. Endocrinol. — 1992 — Vol. 134, № 1. — P. 141—147.