

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

С.В. ЮРЕНЕВА^{1*}, А.Е. ДОННИКОВ², Е.В. БОРДАКОВА³, О.В. ЯКУШЕВСКАЯ⁴,
А.А. СМЕТНИК⁵, Д.Ю. ТРОФИМОВ⁶

¹ врач акушер-гинеколог, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП Минздрава России;

² к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ НЦАГиП Минздрава России

³ к.м.н., врач акушер – гинеколог в специализированном эндокринологическом отделении ГБУЗ города Москвы «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы»;

⁴ врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП Минздрава России;

⁵ врач акушер-гинеколог, младший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ НЦАГиП Минздрава России;

⁶ д.б.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ НЦАГиП Минздрава России

Цель исследования. Определить полиморфизмы генов *OPG*, *RANKL*, *VDR*, *SOST* и оценить их взаимосвязь с минеральной плотностью кости (МПК) и переломами для последующей оптимизации диагностики и лечения постменопаузального остеопороза (ПМО).

Материалы и методы. В исследование вошли 236 женщин в постменопаузе, проживающих в Москве и Московской области. Основную группу (I) составили 174 пациентки, в возрасте от 50 до 83 лет, с показателями МПК $\leq -2,5$ SD по Т-критерию. Группу сравнения (II) составили 62 женщины в постменопаузе с показателями МПК в пределах нормальных значений и отсутствием переломов в анамнезе, в возрасте от 50 до 77 лет. Всем испытуемым с ПМО и группе контроля с помощью полимеразной цепной реакции проводили молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфизмов генов *VDR*(rs10735810, rs1544410), *RANKL* (rs9594738, rs9594759) и *OPG* (rs3102735, rs3102735 и rs4355801), *SOST* (rs1230399).

Результаты. При наличии Т аллелей гена *RANKL* (rs9594759 и rs9594738) риск снижения МПК в L1-L4 увеличивается в 2 раза. У женщин с генотипом C/C по полиморфизму гена *OPG* (rs3102735) риск развития переломов дистального отдела лучевой кости (ЛК) повышается в 17 раз вне зависимости от показателей МПК. Генотип G/G по полиморфизму rs1544410 гена *VDR* у пациенток с ПМО ассоциирован с повышением риска переломов дистального отдела ЛК в 3 раза. У пациенток с ПМО генотип C/C гена *SOST* rs1230399 обуславливают только различия в индексе массы тела. Согласно аутосомно-рецессивной модели гомозиготный генотип C/C статистически значимо ассоциировался с ожирением при ПМО.

Выводы. Полиморфизмы генов *RANKL* (rs9594759 и rs9594738), *OPG* (rs 3102735) и гена *VDR*(rs1544410) ассоциированы с риском развития ПМО и переломов. Ген *SOST*(rs1230399) не оказывает статистически значимого влияния на МПК и риск переломов.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, полиморфизмы генов, минеральная плотность костной ткани, генотип, переломы, склеростин, витамин Д.



Постменопаузальный остеопороз (ПМО) – многофакторное заболевание, обусловленное естественным процессом старения и в 80% случаев генетически детерминировано [1,2,3]. Наиболее грозным осложнением заболевания являются низкотравматичные переломы, приводящие к инвалидизации и повышению смертности. Большое количество переломов происходит у женщин без снижения МПК по данным остеоденситометрии. Следовательно, помимо низкой МПК существуют другие факторы, определяющие качество и прочность кости [4]. Поиск генетических предикторов остеопороза и переломов является актуальной проблемой современной медицины, поскольку позволяет задолго до наступления менопаузы выявить женщин с высоким риском развития постменопаузального остеопороза и переломов и своевременно предложить персонализированную программу профилактических мер.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 236 женщин в постменопаузе, которые были разделены на 2 группы в зависимости от со-

стояния МПК: в I — 174 пациентки с ПМО (Т-критерий $\leq -2,5$ SD), в возрасте $61,9 \pm 6,89$ года, возраст наступления менопаузы достигал $49,7 \pm 3,8$ лет. Продолжительность менопаузы составила $12,6 \pm 7,7$ лет. II группа — сравнения (Т-критерий $\geq -1,0$ SD, отсутствие переломов в анамнезе). Средний возраст пациенток составил $57,3 \pm 5,7$ года, возраст наступления менопаузы достигал $49,4 \pm 3,8$ лет. Продолжительность менопаузы составила $8,8 \pm 7,02$ лет. Анализ МПК проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии L1-L4 и Neck. В нашем исследовании всем испытуемым с помощью ПЦР проводили молекулярно-генетическое исследование с определением полиморфизмов генов *VDR*(rs10735810, rs1544410), *RANKL*(rs9594738, rs9594759), *OPG* (rs3102735, rs3102735, rs4355801), *SOST* (rs1230399).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного продукта WINPEPI версии 10.7. Для определения статистической значимости различий применялись критерии Фишера и Манна-Уитни для несвязанных совокупностей.

* e-mail: syureneva@gmail.com

Таблица 1.

Распределение генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов в группе контроля и у пациенток с постменопаузальным остеопорозом

Полиморфизмы генов	Генотипы и аллели	Частота встречаемости, %		p	OR
		Группа контроля 62	ПМО 174		
RANKL rs9594738	C/C	42,6	21,3	$4,6 \cdot 10^{-5}$	0,36 (0,19-0,68)
	C/T	34,4	47,1	–	–
	T/T	23,0	31,6	НД	–
	C	59,8	44,8	0,00085802	0,55 (0,36-0,83)
	T	40,2	55,2		1,83 (1,21-2,79)
Полиморфизмы Генов	Генотипы и аллели	Частота встречаемости, %		p	OR
		Группа контроля 62	ПМО 174		
RANKL rs9594759	C/C	39,3	16,1	$7,7 \cdot 10^{-7}$	0,30(0,15-0,57)
	C/T	42,6	47,7	–	–
	T/T	18,0	36,2	0,003	2,58(1,25-5,31)
	C	60,7	39,9	$3,0 \cdot 10^{-6}$	0,55(0,36-0,83)
	T	39,3	60,1		1,83(1,21-2,79)
VDR rs1544410	C/C	16,7	11,5	НД	–
	C/T	53,3	45,4	–	–
	T/T	30,0	43,1	НД	–
	C	42,6	34,2	НД	–
	T	57,4	65,8	–	–
VDR rs10735810	C/C	15,3	20,5	НД	–
	C/T	54,2	45,8	–	–
	T/T	30,5	33,7	–	–
	C	41,0	41,4	НД	–
	T	59,0	58,6	–	–
	C	88,5	86,8	НД	–
OPG rs3102735	T	11,5	13,2	–	–
	C/C	1,6	2,3	НД	–
	C/T	19,7	20,7	–	–
	T/T	78,7	77,0	НД	–
	C	11,5	12,6	НД	–
	T	88,5	87,4	–	–
OPG rs3134069	A/A	91,8	85,6	НД	–
	A/G	8,2	31,8	–	–
	G/G	0,0	0,6	НД	–
	A	95,9	92,5	НД	–
	G	4,1	7,5	–	–
OPG rs4355801	C/C	23,0	23,6	НД	–
	C/T	60,7	52,3	–	–
	T/T	16,4	24,1	НД	–
	C	53,3	49,7	НД	–
	T	46,7	50,3	–	–
SOST rs1230399	C/C	8	13,4	НД	–
	T/C	24,1	25,0	НД	–
	T/T	11,6	17,9	–	–
	C	46,7	47,25	НД	–
	T	53,3	52,75	НД	–

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 236 женщин было проведено молекулярно-генетическое исследование с определением следующих генных полиморфизмов: *RANKL* (rs9594738 и rs9594759), *VDR* (rs1544410 и rs10735810), *OPG* (rs3102735 rs4355801 и rs3134069), *SOST* (rs1230399).

Распределение генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов у пациенток с ПМО и в группе контроля представлено в таблице 1.

На основе представленных выше результатов можно заключить, что статистически значимое различие в распределении аллелей и генотипов между исследуемыми группами выявлено для двух полиморфизмов гена *RANKL*. Для остальных изученных генных полиморфизмов не было выявлено статистически значимых ассоциаций с ПМО.

При анализе распределения аллелей и генотипов по полиморфизму rs9594738 гена *RANKL* мы выявили, что во II группе достоверно чаще встречался гомозиготный генотип C/C, а у женщин с ПМО-гомозиготный генотип T/T. Наличие генотипа T/T ассоциировано с повышением риска заболевания в 2,75 раза [$p=0,005$, OR=2,75 (1,47-5,31)]. При этом у пациенток с ПМО присутствие T-аллеля характеризовалось двукратным повышением риска снижения МПК в L1-L4 [$p=0,008$, OR=1,80 (1,14-2,86)].

Схожие результаты получены и для полиморфизма rs9594759 гена *RANKL*: во II группе в большей степени определяли гомозиготный генотип C/C, а гомозиготный генотип T/T достоверно чаще выявляли у женщин I группы. При этом у женщин с ПМО наличие T-аллеля характеризовалось увеличением риска снижения МПК в L1-L4 в 2,3 раза [$p=0,0001$, OR=2,3 (1,45-3,65)].

При анализе связи распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs9594738 гена *RANKL* во II группе и у женщин со сниженной МПК в L1-L4 мы выявили, что наличие гомозиготного генотипа C/C полиморфизма rs9594738 гена *RANKL* определяли достоверно выше в контрольной группе, а гомозиготный генотип T/T достоверно чаще встречали у женщин с ПМО [$p=0,005$, OR 0,38(0,20-0,75)]. При этом среди пациенток с ПМО выявляли в большей степени T аллель и его присутствие характеризуется двукратным повышением риска снижения МПК в L1-L4 [$p=0,008$, OR 1,80 (1,14-2,86)]. Аналогичные результаты получены для полиморфизма rs9594759 гена *RANKL*: в контрольной группе достоверно чаще встречается гомозиготный генотип C/C полиморфизма rs9594759 гена *RANKL*, а гомозиготный генотип T/T достоверно чаще определяется у женщин с ПМО [$p=0,012$, OR 1,97 (1,11-3,50)]. При этом у женщин с ПМО T аллель выявляли чаще и его присутствие характеризовалось увеличением риска снижения МПК в L1-L4 в 2,5 раза [$p=0,0001$, OR 2,3 (1,45-3,65)].

Частота встречаемости C и T аллелей полиморфизмов гена *OPG* в группе контроля и у пациенток с ПМО достоверно не различались. При анализе связи полиморфизма гена *OPG* с МПК различных областей скелета не было обнаружено статистически значимых различий.

Однако при проведении анализа распределения аллелей и генотипов *OPG* была выявлена ассоциация для полиморфизма гена *OPG* по полиморфизму rs3102735 с переломами дистальных отделов ЛК ($p=0,014$). Для пациенток с генотипом C/C риск развития переломов данной локализации увеличивается в 17 раз [OR=17,40 (1,77-171,09)].

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизмов гена *VDR* мы выявили тенденцию к более высокой встречаемости гомозиготного генотипа G/G полиморфизма rs1544410 у женщин с ПМО, но данные раз-

личия не достигали статистической значимости ($p=0,07$). Однако, у пациенток с ПМО при данном генотипе риск возникновения переломов дистального отдела ЛК повышался в 3 раза [$p=0,04$, $OR=3,11(1,11-8,76)$].

Согласно аутосомно-рецессивной модели у пациенток с постменопаузальным остеопорозом гомозиготный генотип C/C по гену SOST статистически значимо ассоциировался с ПМО и высоким риском переломов дистального отдела лучевой кости только при ожирении [$OR=6,16(1,58-24,01)$, $p=0,004$].

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что эстрогены являются важнейшими регуляторами, участвующими в развитии скелета и в процессах костного ремоделирования [5]. Дефицит эстрогенов в постменопаузе сопровождается пролонгированием фазы резорбции за счёт увеличения апоптоза остеобластов вследствие активации системы RANK/RANKL/OPG [6].

В ходе исследования, проведённого Xiong с соавт, была выявлена ассоциация гена *RANKL* с МПК в шейке бедра в китайской популяции [7]. В результате нашей работы не было обнаружено подобной взаимосвязи, что отчасти можно объяснить расовыми особенностями. Нами была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом гена *RANKL* (rs9594738 и rs9594759) и МПК L1-L4, что согласуется с данными, полученными в ходе GWAS [3]. Отсутствие ассоциации полиморфизма гена *RANKL* с переломами, по-видимому, объясняется относительно молодым возрастом пациенток (средний возраст пациенток в нашем исследовании составил $61,9 \pm 6,89$).

Ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации остеокластов является OPG [7,8,9]. В нашей работе была получена ассоциация полиморфизма rs3102735 гена *OPG* с переломами ЛК вне зависимости от состояния МПК. Полученные результаты исследований относительно взаимосвязи между полиморфизмами гена *OPG* и МПК противоречивы [8,10,11]. Так, в исследовании, проведённом Arko с соавт была выявлена ассоциация для полиморфизмов гена *OPG* с МПК L1-L4, однако отсутствовала взаимосвязь с МПК Neck [8]. Следует отметить, что в данном исследовании рассматривались иные полиморфизмы: G209A, T245G, C889T, C950T. При этом средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 6,9$ лет, а в наше исследование вошли более молодые женщины: средний возраст — $61,9 \pm 6,89$. Кроме того, у большинства пациенток отмечалась умеренная степень снижения МПК в L1-L4 (т. е. T-score находился в пределах от -2,5 до -3,0), а в приведённой авторами работе средние значения T-score МПК в L1-L4 были -3,3, что свидетельствует о более выраженном поражении скелета. В нашем исследовании у 22,4% пациенток отмечалось ожирение. Напротив, в сравниваемой работе, таких пациенток не было. Также медиана продолжительности менопаузы для наших пациенток составила 11(1-37 лет), а длительность менопаузы для женщин, вошедших в исследование Arko была не менее 6 лет. Следует отметить, что в приведённой статье Arko с соавторами не анализировали взаимосвязь между полиморфизмами гена *OPG* и переломами.

Несмотря на то, что в ходе нашей работы мы не выявили ассоциации для полиморфизма rs3102735 гена *OPG*

с МПК, результаты ряда проведённых работ говорят об обратном. Например, в исследовании на 113 женщинах Чехии (средний возраст $62,4 \pm 8,35$, длительность менопаузы $13,3 \pm 8,35$, ИМТ $25,7 \pm 3,51$) было показано, что у носителей С-аллеля в постменопаузе отмечается сниженная МПК L1-L4 и повышенная хрупкость костей [11].

Нами были проанализированы другие полиморфизмы на более молодых женщинах с минимальной длительностью менопаузы — 1 год. В ходе нашего исследования была выявлена ассоциация для полиморфизма rs3102735 гена *OPG* с переломами дистальных отделов ЛК ($p=0,014$), однако не было отмечено взаимосвязи с МПК других областей скелета. Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфизм rs3102735 гена *OPG* может участвовать в различных звеньях патогенеза ПМО, как непосредственно влияющих на риск развития переломов, так и связанных с изменением МПК.

Учитывая важную роль витамина Д в регуляции кальций-фосфорного обмена, был изучен полиморфизм гена рецептора витамина Д (*VDR*), опосредующий основные биологические эффекты витамина Д3. Многочисленные исследования, посвящённые взаимосвязи рецептора витамина Д с МПК противоречивы [12, 13, 14]. При анализе взаимосвязи полиморфизма rs10735810 на американской популяции было показано, что женщины с данным полиморфизмом имеют более низкую МПК в дистальном отделе ЛК и повышенный риск периферических, низкотравматичных переломов [15]. В ходе проспективного мультицентрового исследования, включившего 26242 испытуемых, было показано, что только аллель rs11574010 в гене *VDR* был связан с риском вертебральных переломов. Не было выявлено взаимосвязи МПК ни с одним из полиморфизмов гена *VDR* [16]. В то же время выявлена корреляция между аллелями гена *VDR* и скоростью потери МПК у женщин в постменопаузе [17]. В ходе нашего исследования мы не обнаружили связи между полиморфизмами rs1544410 и rs10735810 гена *VDR* с МПК. По-видимому, это можно объяснить разными популяциями женщин, которые были включены в исследования. Учитывая широкое распространение недостаточности витамина Д3 среди женщин в постменопаузе, можно предположить, что на этом фоне генетически обусловленная функциональная недостаточность рецепторного аппарата не имеет решающего значения.

Согласно приведенным данным, у пациенток в постменопаузе генотипы изучаемого полиморфизма гена склеростина обуславливают различия только в индексе массы тела лишь при остеопорозе, тогда как при нормальной МПК не приводят к указанным различиям в ИМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм промоторного участка гена *RANKL* ассоциирован с ПМО. У носителей аллелей Т по полиморфизмам rs9594759 и rs9594738 гена *RANKL* более, чем в 2 раза повышен риск снижения МПК, что приводит к увеличению риска переломов. Риск развития переломов дистального отдела ЛК ассоциирован с полиморфизмом rs3102735 гена *OPG* вне зависимости от показателей МПК. Для женщин с генотипом C/C риск переломов увеличивается в 17 раз [$OR=17,40(1,77-171,09)$, $p=0,014$]. У пациенток с ПМО носителей генотипа G/G полиморфизма rs1544410 гена *VDR* риск развития переломов дистального отдела ЛК

повышен в 3 раза в сравнении со здоровыми женщинами [OR=3,11(1,11-8,76), <0,01]. Для остальных исследованных генных полиморфизмов не было выявлено статистически значимых ассоциаций с МПК.

SUMMARY

Aim. To identify gene polymorphisms (OPG, RANKL, VDR, SOST) and evaluate their relationship with bone mineral density (BMD) and fractures for further optimization of diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis (PMO).

Materials and methods. The study included 236 postmenopausal women living in Moscow and the Moscow region. The main group (I) consisted of 174 patients, aged 50 to 83 years, with BMD ≤ -2.5 SD for the T-score. The comparison group (II) consisted of 62 postmenopausal women with BMD within the normal range and the lack of previous fractures, aged 50 to 77 years. Molecular genetic analysis of polymorphisms of VDR (rs10735810, rs1544410), RANKL (rs9594738, rs9594759) and OPG (rs3102735, rs3102735 and rs4355801), SOST (rs1230399) was performed by polymerase chain reaction in all subjects with PMO and in the control group.

Results. In the presence of the T allele of the gene RANKL (rs9594759 and rs9594738) risk of reduced BMD at L1-L4 was increased by 2 times. Women with genotype C/C gene polymorphism of OPG (rs3102735) the risk of fractures of the distal radius (PR) was increased by 17 times, regardless of BMD. Genotype G/G rs1544410 polymorphism of VDR gene in patients with PMO is associated with an increased risk of fractures of the distal radius by three times. In patients with PMO genotype C/C in gene SOST (rs1230399) only cause differences in body mass index. According to an autosomal recessive pattern, homozygous genotype C/C was significantly associated with obesity in the PMO.

Conclusions. Polymorphisms of genes RANKL (rs9594759 and rs9594738), OPG (rs3102735) and VDR (rs1544410) are associated with the risk of fractures and PMO. Gene SOST (rs1230399) had no statistically significant effect on BMD and fracture risk.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, polymorphisms, bone mineral density, genotype, fractures, sclerostin, vitamin D, osteoprotegerin, RANKL.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Duncan E.L., Cardon L.R., Sinsheimer J.S., Wass J.A., Brown M.A. Site and gender specificity of inheritance of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1531–1538.
2. Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper J.L., Yeates M.G., Sambrook P.N., Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706–710.
3. Wen-Feng Li., Shu-Xun H., Férec C., Chen J.M. Genetics of osteoporosis: accelerating pace in gene identification and validation. *Hum. Genet* 2010;127:249–285.
4. Slemenda C.W., Christian J.C., Williams C.J. Norton J.A., Johnston C.C. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1999;6:561–567.
5. Ruiz C., Abril N., Tarín J., García-Pérez M.A., Cano A. The new frontier of bone formation: a breakthrough in postmenopausal osteoporosis? *Climacteric* 2009;12:286–300.

6. Delmas P.D. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health* 2008; 11(2):325–338.

7. Xiong D.H., Shen H., Zhao L.J., Wang Y., Wu H.P., Liu Y.H. Robust and Comprehensive Analysis of 20 Osteoporosis Candidate Genes by Very High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Screen Among 405 White Nuclear Families Identified Significant Association and Gene–Gene Interaction. *J Bone Miner Res* 2006;21 (11):1678–1695.

8. Cerdá G.D., Peris P., Monegal A., Albaladejo C., Martínez M., Muxí A., Martínez de Osaba M., Surís X., Guañabens N. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2010;17 (1):135–139.

9. Hsu Y.H., Niu T., Terwedow H.A. Variation in genes involved in the RANK/RANKL/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. *Hum Genet* 2006;118:568–577.

10. Ueland T. J., Bollerslev J., Wilson S.G., Dick I. M., Fakir M. A., Milin B. No associations between OPG gene polymorphisms or serum levels and measures of osteoporosis in elderly Australian women. *Bone* 2007; 40 (1):175–81.

11. Zajikova K., Zemanova A., ŽOFKOVÁ I., Hill M. Is A163G Polymorphism in the Osteoprotegerin Gene Associated with heel velocity of Sound in Postmenopausal Women? *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl. 1): S153–S157.

12. Тагиева А.Н. Постменопаузальный остеопороз: роль генетических факторов и реакция костной ткани на гормональную и негормональную терапию: Дис. канд. мед. наук. М.: 2005.

13. Bandrés E., Pombo I., González-Huarriz M. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ERalpha, COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (4):312–321.

14. Mencej-Bedrac S., Prezelj J., Kocjan T., Teskac K., Ostanek B., Smelcer M., Marc J. The combinations of polymorphisms in vitamin D receptor, osteoprotegerin and tumour necrosis factor superfamily member 11 genes are associated with bone mineral density. *J Mol Endocrinol* 2009; 42: 239–247.

15. Moffet S.P., Zmuda J.M., Cauley J.A. Ensrud K.E., Hillier T.A., Hochberg M.C., Jia L., Cayabyab S., Lee J.M., Peltz G., Cummings S.R. Association of the VDR translation start site polymorphism and fracture risk in older women. *J Bone Miner Res* 2007; 22:730–736.

16. Utterlinden A.G., Ralston S.H., Brandi M.L., Carey A.H., Grinberg D., Langdahl B.L., Lips P., Lorenc R., Obermayer-Pietsch B., Reeve J., Reid D.M., Amedei A., Bassiti A., Bustamante M., Husted L.B., Diez-Perez A., Dobnig H., Dunning A.M., Enjuanes A., Fahrleitner-Pammer A., Fang Y., Karczmarewicz E., Kruk M., van Leeuwen J.P., Mavilia C., van Meurs J.B., Mangion J., McGuigan F.E., Pols H.A., Renner W., Rivadeneira F., van Schoor N.M., Scollen S., Sherlock R.E., Ioannidis J.P. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006;145: 225–264.

17. Зазерская И.Е., Асеев М.В., Москаленко М.В. Влияние аллелей генов COL1A1 и VDR3 на скорость потери МПК в постменопаузе. *Климатерий* 2001;3: 26–37.