

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

Майлян Э. А.

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА RS9594759 ГЕНА TNFSF11 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Донецкий национальный медицинский университет

Резюме.

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 с развитием постменопаузального остеопороза 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.

Материалы и методы. Обследовано 483 женщины в постменопаузе. Средний возраст обследованных женщин и длительность постменопаузального периода составили соответственно 61,0±0,50 и 12,0±0,49 лет. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для определения полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 использовался метод ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что фактором риска развития остеопороза поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости, шеек левого и правого бедра, а также остеопении проксимального отдела правого бедра является наличие у женщин аллеля T, а протективное значение имеют генотип CC и аллель C ($P=0,047 - P<0,001$). Ассоциации полиморфизма rs9594759 с остеопорозом дистального отдела предплечья недоминантной руки не выявлено ($P>0,05$).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о важной роли полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в формировании постменопаузального остеопороза в различных участках скелета женщин. Полученные данные целесообразно использовать для разработки прогностических критериев с целью выявления предрасположенности к заболеванию и своевременного назначения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген TNFSF11, полиморфизм rs9594759, остеопороз, женщины, постменопауза.

Maylyan E. A.

ASSOCIATIONS BETWEEN TNFSF11 GENE RS9594759 POLYMORPHISM AND POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT RISK *Donetsk National Medical University named after M. Gorky*

Summary

The aim of research. To study associations between rs9594759 (C>T) polymorphism of TNFSF11 gene and development of postmenopausal osteoporosis at L1-L4 lumbar vertebrae, left and right femoral proximal parts, including left and right femoral necks and distal forearm part of not dominant arm.

Materials and methods. 483 postmenopausal women are examined. Average age of examined women and postmenopausal period duration made 61,0±0,50 and 12,0±0,49 years respectively. The osteodensitometry was carried out by dual energy x-ray absorptiometry method. Real-time PCR method was used for definition of TNFSF11 gene rs9594759 (C>T) polymorphism.

Results. It is established that T allele was the risk factor of osteoporosis development at L1-L4 lumbar vertebrae, left femur proximal part, necks of left and right hip, and right hip proximal part osteopenia in women, but CC genotype and C allele provided protective impact ($P=0,047 - P<0,001$). Associations between rs9594759 polymorphism and osteoporotic changes at distal forearm part of not dominant arm isn't revealed ($P>0,05$).

Conclusion. Results of research testify to TNFSF11 gene rs9594759 (C>T) polymorphism important role in development of postmenopausal osteoporosis in various skeleton sites in women. It is reasonable to use the obtained data for development of prognostic criteria for detection of predisposition to this disease and timely treatment-and-prophylactic actions initiation.

Keywords: TNFSF11 gene, rs9594759 polymorphism, osteoporosis, women, postmenopause.

Постменопаузальный остеопороз – системное прогрессирующее заболевание скелета многофакторной природы, возникающее у женщин в период постменопаузы и характери-

зующееся снижением минеральной плотности костной массы, нарушением ее микроархитектоники [2, 13]. Следствием остеопороза является снижение прочности кости и повышение риска переломов. Считается, в 60-80% случаев заболевание генетически детерминировано. Это доказано результатами многочисленных эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований, семейных и близнецовых наблюдений [9, 13]. К настоящему времени составлен широкий перечень кандидатных генов остеопороза. Роль в развитии постменопаузального остеопороза полиморфизмов части из них была подтверждена также и исследованиями, выполненными в России и странах СНГ [1, 3-6, 8, 10].

Одним из генов кандидатов остеопороза является ген TNFSF11, который кодирует RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора κ B. RANKL относится к цитокинам суперсемейства фактора некроза опухолей, который, связываясь с соответствующим рецептором RANK на предшественниках или зрелых остеокластах, повышает их функциональную активность [7]. Предполагается, что мутации вышеуказанного гена могут приводить к изменению структурно-функциональных свойств молекул RANKL и, как следствие, изменять активность остеокластов и интенсивность резорбции костной ткани. Одной из мутаций гена TNFSF11, который может оказывать влияние на риск развития постменопаузального остеопороза, является однонуклеотидный полиморфизм rs9594759. Необходимо отметить, что комплексных исследований, посвященных изучению связи полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 с риском развития остеопороза и остеопении в различных участках скелета, в том числе по данным центральной и периферической остеоденситометрии, у женщин в постменопаузальном возрасте, не выполнялось.

Целью исследования явилось изучение ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 с развитием постменопаузального остеопороза и остеопении в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек правого и левого бедра, а также дистального отдела предплечья недоминантной руки.

Материалы и методы. В исследование было отобрано 483 женщины в постменопаузальном возрасте. На момент обследования все женщины имели стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение одного года. Критериями исключения являлись прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, длительный прием глюкокортикостероидных и психотропных препаратов, гепарина, длительная иммобилизация, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, ревматических и хронических воспалительных заболеваний. Возраст обследованных женщин составил от 38 до 87 лет ($61,0 \pm 0,50$ лет). Средняя длительность постменопаузального периода равнялась $12,0 \pm 0,49$ лет при максимальном ее значении 40 лет.

Женщинам выполнялись остеоденситометрия и детекция полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11. Минеральная плотность костной ткани измерялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости, в том числе зоны шейки левого и правого бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки. Исследования выполнялись с помощью денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США).

Для определения генетического полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 использовалась периферическая кровь женщин, отобранная натощак с антикоагулянтом динатриевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Выделение ДНК и детекция полиморфизма осуществлялась с помощью коммерческих 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 проводилась с помощью программ «MedStat» и «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Для оценки соответствия распределения данных молекулярно-генетического тестирования закону Hardy-Weinberg ис-

пользовался критерий χ^2 [11]. Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивали при помощи χ^2 (анализ таблиц сопряженности – таблицы k×m) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Степень ассоциации генотипов и аллелей с остеопенией и остеопорозом оценивалась по величине отношения шансов (OR) с учетом 95% доверительного интервала (95% CI). Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ результатов молекулярно-генетического тестирования показал, что распределение генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 у обследованных женщин соответствовало равновесию Hardy-Weinberg (Таблица 1).

Таблица 1

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 у обследованных женщин (n=483) в постменопаузальном возрасте

Генотипы полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		P
	abc	%	abc	%	
CC	115	23,8	114,8	23,8	0,97
CT	241	49,9	241,4	50,0	
TT	127	26,3	126,8	26,2	

С целью выявления ассоциаций изученных полиморфных вариантов гена TNFSF11 с показателями двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в различных зонах скелета все обследованные женщины делились на 3 группы исходя из значений T-критерия: здоровые, пациенты с остеопенией и остеопорозом. Выделение трех групп производилось дифференцированно при анализе результатов денситометрии в каждом участке скелета женщин. К группе здоровых относились женщины с показателями T-критерия до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения T-критерия соответствовали остеопении (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Выполненная статистическая обработка результатов показала наличие статистически значимых различий в распределении генотипов ($p=0,022$) и аллелей ($p=0,014$) полиморфизма rs9594759 среди здоровых женщин и пациентов с остеопорозом и остеопенией на уровне поясничных позвонков L1-L4 (Таблица 2). При этом показатели удельного веса лиц, имеющих генотипы CT и TT, в трех изученных группах существенно не различались. Генотип же CC со сниженной частотой регистрировался в группе больных остеопорозом как по сравнению со здоровыми (OR=0,39; 95% CI: 0,21-0,70; $p=0,002$), так и с пациентами, имеющими остеопению (OR=0,46; 95% CI: 0,25-0,85; $p=0,017$). Кроме того, лица с остеопорозом поясничных позвонков отличались ($p=0,005$) от здоровых женщин сниженной частотой выявления аллеля C (OR=0,62; 95% CI: 0,45-0,86) и повышенной – аллеля T (OR=1,62; 95% CI: 1,17-2,23).

Анализ результатов остеоденситометрии зоны дистального отдела предплечья показал отсутствие их связи с полиморфизмом rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 у женщин в постменопаузальный период (Таблица 2). Среди выделенных исходя из данных денситометрии дистального отдела предплечья трех групп женщин (с остеопорозом, остеопенией и здоровых) не установлено существенных различий частот генотипов ($p=0,398$) и аллелей ($p=0,393$) вышеуказанного полиморфизма.

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин:						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	abc	%	abc	%	abc	%	
на уровне поясничных позвонков L1-L4 (n=483)							
CC	17	13,6	44	25,6	54	29,0	0,022
CT	70	56,0	80	46,5	91	48,9	
TT	38	30,4	48	27,9	41	22,1	
C	104	41,6	168	48,8	199	53,5	0,014
T	146	58,4	176	51,2	173	46,5	
на уровне дистального отдела предплечья (n=96)							
CC	3	9,4	7	18,4	4	15,4	0,398
CT	21	65,6	25	65,8	13	50,0	
TT	8	25,0	6	15,8	9	34,6	
C	27	42,2	39	51,3	21	40,4	0,393
T	37	57,8	37	48,7	31	59,6	

Следует отметить, что генотипы и аллели rs9594759 (C>T) обнаруживали ассоциации (Таблица 3) с остеопоротическими изменениями как всего проксимального отдела левого бедра ($p=0,002$ и $p=0,019$ соответственно), так и шейки левого бедра ($p<0,001$). При сравнении с соответствующими контрольными группами у женщин с остеопорозом всего проксимального отдела левой бедренной кости и шейки левого бедра реже регистрировались генотип CC (соответственно $OR=0,35$; 95% CI: 0,14-0,86; $p=0,028$ и $OR=0,18$; 95% CI: 0,07-0,49; $p<0,001$) и аллель C (соответственно $OR=0,61$; 95% CI: 0,39-0,97; $p=0,047$ и $OR=0,36$; 95% CI: 0,21-0,59; $p<0,001$), чаще обнаруживался аллель T (соответственно $OR=1,64$; 95% CI: 1,03-2,59; $p=0,047$ и $OR=2,82$; 95% CI: 1,70-4,98; $p<0,001$). Кроме того, с низкой частотой выявления генотипа CC ассоциировалась ($p<0,001$) также и остеопения обоих вышеуказанных участков скелета (соответственно $OR=0,44$; 95% CI: 0,27-0,70 и $OR=0,18$; 95% CI: 0,07-0,49).

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела левой бедренной кости и шейки левого бедра

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин:						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	abc	%	abc	%	abc	%	
на уровне всего проксимального отдела левого бедра (n=480)							
CC	6	13,6	32	16,6	76	31,3	0,002
CT	24	54,6	110	57,0	106	43,6	
TT	14	31,8	51	26,4	61	25,1	
C	36	40,9	174	45,1	258	53,1	0,019
T	52	59,1	212	54,9	228	46,9	
на уровне шейки левого бедра (n=384)							
CC	5	11,6	39	18,8	56	42,1	<0,001
CT	20	46,5	113	54,3	48	36,1	
TT	18	41,9	56	26,9	29	21,8	
C	30	34,9	191	45,9	160	60,2	<0,001
T	56	65,1	225	54,1	106	39,8	

При анализе результатов денситометрии проксимального отдела бедра и шейки бедра справа также установлена неравномерность распределения генотипов ($p < 0,001$) и аллелей ($p = 0,018$ и $p < 0,001$ соответственно) полиморфизма rs9594759 (Таблица 4). Наличие остеопении проксимального отдела бедра у женщин сочеталось по сравнению со здоровыми лицами пониженной частотой выявления генотипа CC (OR=0,31; 95% CI: 0,17-0,54; $p < 0,001$) и аллеля C (OR=0,63; 95% CI: 0,45-0,87; $p = 0,008$), а также увеличенной – генотипа CT (OR=2,43; 95% CI: 1,50-3,93; $p < 0,001$) и аллеля T (OR=1,60; 95% CI: 1,14-2,22; $p = 0,008$). По сравнению с данными контрольной группы при остеопорозе обнаружена близкая к статистической значимости тенденция к снижению выявляемости генотипа CC (OR=0,30; 95% CI: 0,08-1,06; $p = 0,088$).

Больные остеопорозом и остеопенией шейки правого бедра в отличие здоровых женщин характеризовались более низкой частотой регистрации генотипа CC (соответственно OR=0,13; 95% CI: 0,04-0,38; $p < 0,001$ и OR=0,29; 95% CI: 0,17-0,50; $p < 0,001$) и аллеля C (соответственно OR=0,36; 95% CI: 0,21-0,60; $p < 0,001$ и OR=0,57; 95% CI: 0,40-0,81; $p = 0,002$) при том, что среди них было значительно больше обладателей генотипа CT (соответственно OR=2,53; 95% CI: 1,21-5,29; $p = 0,025$ и OR=2,85; 95% CI: 1,70-4,80; $p < 0,001$) и аллеля T (соответственно OR=2,81; 95% CI: 1,66-4,76; $p < 0,001$ и OR=1,75; 95% CI: 1,23-2,49; $p = 0,002$).

Таблица 4

Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела правой бедренной кости и шейки правого бедра

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 среди женщин:						P
	с остеопорозом		с остеопенией		здоровых		
	abc	%	abc	%	abc	%	
на уровне всего проксимального отдела правого бедра (n=303)							
CC	3	15,8	21	16,3	60	38,7	<0,001
CT	11	57,9	72	55,8	53	34,2	
TT	5	26,3	36	27,9	42	27,1	
C	17	44,7	114	44,2	173	55,8	0,018
T	21	55,3	144	55,8	137	44,2	
на уровне шейки правого бедра (n=303)							
CC	4	9,8	30	19,6	50	45,9	<0,001
CT	21	51,2	83	54,2	32	29,3	
TT	16	39,0	40	26,2	27	24,8	
C	29	35,4	143	46,7	132	60,6	<0,001
T	53	64,6	163	53,3	86	39,4	

Таким образом, нами установлены ассоциации полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11, который кодирует молекулы RANKL, с развитием остеопоротических изменений у женщин в постменопаузальном возрасте поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек правого и левого бедра. Полученные нами результаты согласуются с выводами других исследователей. Аналогичной направленности связи генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 с минеральной плотностью поясничных позвонков были выявлены и при обследовании 236 женщин в постменопаузе, проживающих в Москве и Московской области [10]. Однако, в отличие от наших результатов, в данной работе не была установлена роль полиморфизма rs9594759 в развитии остеопороза шейки бедренной кости, а денситометрия всего проксимального отдела бедра и костей предплечья не выполнялась. Совместное исследование ученых Исландии, Дании и Австралии [12], выполнивших анализ результатов обследования женщин и мужчин, также показало наличие связи полиморфизма rs9594759 с результатами денситометрии поясничных позвонков, но не бедренной кости. Обследование же 1873 жителей США европейского происхождения

все-таки позволило выявить влияние гена TNFSF11 на минеральную плотность бедренной кости [14].

Полученные результаты в нашей работе и представленные данные других исследований позволяют получить общее представление о роли полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в развитии постменопаузального остеопороза и подчеркивают его значение в формировании остеопоротических изменений костной ткани в различных участках скелета. Те же разногласия, которые имеются в выводах различных исследователей, могут быть обусловлены рядом причин, к которым можно отнести недостаточное количество наблюдений в отдельных работах, расовые, этнические, географические особенности, влияние возрастного фактора, конституции женщин и т.д.

Заключение. Таким образом, при обследовании женщин постменопаузального возраста установлено неравномерное распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 между группами здоровых лиц, пациентов с остеопорозом и остеопенией в различных участках костной системы ($P=0,022 - P<0,001$) за исключением дистального отдела предплечья недоминантной руки ($P>0,05$). Фактором риска остеопороза поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости, шеек левого и правого бедра, а также остеопении проксимального отдела правого бедра является наличие у женщин аллеля T ($P=0,047 - P<0,001$), а защитное значение имеют генотип CC и аллель C ($P=0,047 - P<0,001$). Результаты исследования подчеркивают важность полиморфизма rs9594759 (C>T) гена TNFSF11 в формировании постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разработки прогностических критериев с целью выявления предрасположенности к заболеванию и своевременного назначения лечебно-профилактических мероприятий.

Литература:

1. Майлян Э. А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути. Остеопороз и остеопатии. 2015. № 2. С. 15–19.
2. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol. 452. No 2. P. 287–293.
3. Хусаинова Р. И., Хуснутдинова Э. К. Молекулярно-генетические основы остеопороза. Биомика. 2014. Т. 6. № 1. С. 24–51.
4. Зяблицев С. В., Ларін О. С., Зяблицев Д. С., Чернобривцев П. А. Визначення ролі поліморфізму Sp1 (rs1800012) гена COL1A1 при постменопаузальному остеопорозі. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. Т. 53. № 1. С. 47–52.
5. Майлян Э. А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. Медицинский вестник Юга России. 2016. № 4. С. 32–38.
6. Майлян Э. А. Роль полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 в развитии остеопороза различных участков скелета у женщин в постменопаузальном возрасте. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16. № 1. С. 105–110.
7. Мякоткин В. А., Крылов М. Ю., Гусева И. А., Четина Е. В., Торопцова Н. В., Никитинская О. А., Самаркина Е. Ю., Беневоленская Л. И. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в постменопаузе в Москве. Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 49. № 2. С.15–20.
8. Поворознюк В. В., Балацька Н. І., Климовицький Ф. В. Зв'язок між поліморфізмом гена рецептора вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2013. № 1. С. 34–37.
9. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. American Journal of Epidemiology. 2009. Vol. 169. No 4. P. 505–514.

10. Хусаинова Р. И., Селезнева Л. И., Валиев Р. Р., Хуснутдинова Э. К. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе. Медицинская генетика. 2009. № 5. С. 12–19.
11. 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.
12. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013. № 3. С. 21–26.
13. Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S., Gudbjartsson D. F., Walters G. B., Ingvarsson T., Jonsdottir T., Saemundsdottir J., Center J. R., Nguyen T. V., Bagger Y., Gulcher J. R., Eisman J. A., Christiansen C., Sigurdsson G., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. No 22. P. 2355–2365.
14. Xiong D. H., Shen H., Zhao L. J., Xiao P., Yang T. L., Guo Y., Wang W., Guo Y. F., Liu Y. J., Recker R. R., Deng H. W. 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. Vol. 21. No 11. P. 1678–1695.

References:

1. Maylyan E. A. The influence of vitamin D receptor gen 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016. No 4. P. 32–38. (In Russian)
2. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014. Vol. 452. No 2. P. 287–293.
3. Khusainova R. I., Khusnutdinova E. K. Genetics of osteoporosis. *Biomics.* 2014. Vol. 6. No 1. P. 24–51. (In Russian)
4. Ziablitsev S. V., Larin A. S., Ziablitsev D. S., Chernobrivtsev P. A. Role of polymorphism of SP1 (RS1800012) COL1A1 gene in postmenopausal osteoporosis. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2016. Vol. 53. No 1. P. 47–52. (in Ukrainian)
5. Maylyan E. A. Multifactorial nature of osteoporosis etiopathogenesis and role of canonic of WNT-signaling pathway genes. *Osteoporosis and osteopathy.* 2015. No 2. P. 15–19. (In Russian)
6. Maylyan E. A. Role of COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism in osteoporosis development in skeleton various sites in postmenopausal women. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2017. Vol. 16. No 1. P. 105–110. (In Russian)
7. Myakotkin V. A., Krylov M. Ju., Guseva I. A., Chetina E. V., Toroptsova N. V., Nikitinskaya O. A., Samarkina E. Ju., Benevolenskaja L. I. Molecular Genetic Testing of Osteoporosis Susceptibility in Postmenopausal Women in Moscow. *Rheumatology Science and Practice.* 2011. Vol. 49. No 2. P. 15–20. (In Russian)
8. Povoroznyk V. V., Balatska N. I., Klimovitsky F. V. Relationship between Polymorphism of Gene Receptor of Vitamin D and Structural-functional State of Bone Tissue. *Bulletin of orthopedics, traumatology and prosthetics.* 2013. No 1. P. 34–37. (in Ukrainian)
9. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *American Journal of Epidemiology.* 2009. Vol. 169. No 4. P. 505–514.
10. Khusainova R. I., Selezneva L. I., Valiev R. R., Khusnutdinova E. K. Analysis of molecular genetic basis of postmenopausal osteoporosis in Volga-Ural region of Russia. *Medical genetics.* 2009. No 5. P. 12–19. (In Russian)
11. Yureneva S. V., Donnikov A. E., Bordakova E. V., Yakushevskaya O. V., Smetnik A. A., Trofimov D. Yu. Clinical and prognostic significance of molecular genetic factors in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy.* 2015. No 1. P. 3–6. (In Russian)

12. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. Immunologic aspects of postmenopausal osteoporosis. *Pain. Joints. Spine.* 2013. No3. P. 21–26. (In Russian)
13. Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S., Gudbjartsson D. F., Walters G. B., Ingvarsson T., Jonsdottir T., Saemundsdottir J., Center J. R., Nguyen T. V., Bagger Y., Gulcher J. R., Eisman J. A., Christiansen C., Sigurdsson G., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358. No 22. P. 2355–2365.
14. Xiong D. H., Shen H., Zhao L. J., Xiao P., Yang T. L., Guo Y., Wang W., Guo Y. F., Liu Y. J., Recker R. R., Deng H. W. 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. Vol. 21. No 11. P. 1678–1695.