

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

PhD. **Abdiyeva Marziya**

Ташкентская медицинская академия

***Актуальность.** Снижение костной массы является одним из наиболее значимых факторов риска развития ОП и, как было показано, может иметь наследственную природу [3, 11, 14, 15, 16, 22]. Данные, накопленные исследователями [1, 2, 6, 8], свидетельствуют о том, что имеется многообразие генных нарушений, ассоциированных с МПКТ. Это свидетельствует о полигенном характере наследования этого показателя. Поэтому генетические маркеры, которые коррелируют с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), могут быть использованы, с одной стороны, для прогнозирования будущих переломов, а с другой, для разработки метода дифференцированной профилактики потери костной массы при остеопорозе.*

***Ключевые слова:** Остеопороз (ОП), минеральная плотность костной ткани, ген, мутация, полиморфизм.*

Материал и методы исследования: Для окончательного подтверждения выдвинутой нами гипотезы о значении генетической предрасположенности в развитии ОП нами проведен анализ ДНК у 170 женщины в возрасте 40-50 лет. В зависимости от МПКТ пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу с остеопеническим синдромом (основная группа) составили 140 женщин и 30 женщин с нормальными показателями МПКТ составили контрольную группу. В свою очередь основная группа разделена на 2

подгруппы: в подгруппу А вошли 57 (40,7%) женщины с остеопорозом и в подгруппу Б – 83 (59,3%) женщин с остеопенией.

Результаты исследования: Генетические мутации в основной группе пациенток обнаружены у 112 (65,9%), а среди женщин с нормальными значениями МПКТ – у 8 (4,7%). Исследование структуры маркеров, обуславливающих остеопенический синдром показало (рис.1), что наиболее частыми полиморфными вариантами оказались варианты rs2228570 гена рецептора витамина Д (VDR), которые обнаружены у 44 (39,3%) женщин с ОП. Из них носителями гетерозиготного генотипа Ff были 33,03% женщин с ОП, тогда как гомозиготная мутация гена VDR наблюдалась у 6,3% женщин в группе с ОП.

Вторым по частоте распространенной его формой в общей популяции у женщин с ОП были полиморфизм гена альфа 1 цепи коллагена 1 типа (COL1A1) (rs1800012), который диагностирован у 37 (33,03%), из них у 4 (10,8%) – гомозиготная и у 33 (89,2%) – гетерозиготная форма.

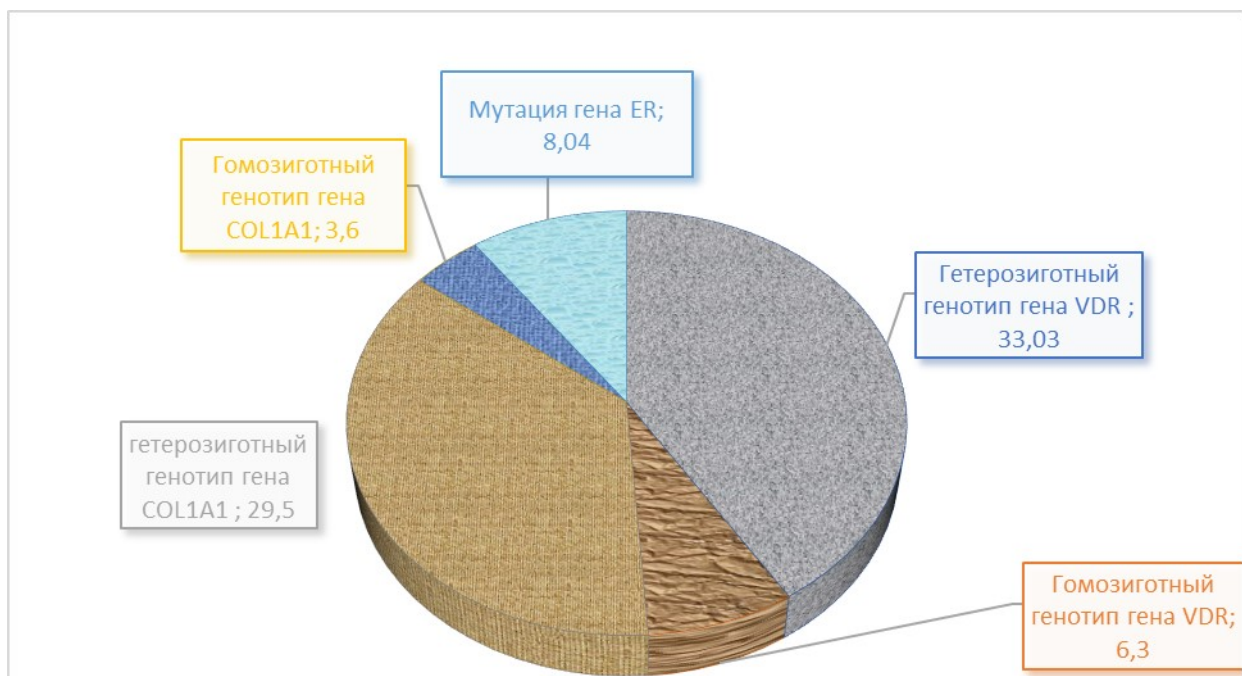


Рис.1 Структура маркеров, обуславливающих остеопенический синдром

Редкая для азиатской популяции мутация гена рецептора эстрогена альфа (ESR1) rs2228480 определена всего у 9 (8,04%) женщин с ОП, они также имели гомозиготный генотип AA. Показатели мутантного гена рецептора эстрогена альфа не обнаружено у женщин группы контроля.

Результаты нашей работы частично совпадают с данными некоторых авторов [2, 9, 18, 24, 26], согласно которым наиболее распространенные в азиатских популяциях генетические факторы – полиморфизм гена COL1A1, гена VDR и гена ESR1с такой же частотой встречаются среди обследованных женщин.

Таким образом, высокая частота наследственной формы остеопенического синдрома у обследованных женщин позволила нам рассматривать её в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития ОП, что диктует необходимость выбора оптимальной и безопасной профилактической терапии, направленной на компенсацию генетических нарушений.

Анализ ассоциации полиморфизма **2228570 F/f** гена **рецептора витамина D (VDR)** среди пациенток с остеопеническим синдромом (табл.1) показал, что в обеих группах отмечалось преобладание нормального аллеля F/F (нормальный), тогда как мутантный f аллель (гомозиготный - f/f) у пациенток с нормальными показателями МПКТ (контроль) отсутствовал.

Таблица 1

Частота аллелей и распределение генотипов полиморфизма (rs2228570) F/f гена рецептора витамина D (VDR) среди пациенток с остеопеническим синдромом

Группы	Число больных	Частота аллелей		Частота распределения генотипов					
		F	F	F/F		F/f		f/f	
		%	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа, из них:	112	93,7	6,3	68	60,7*	37	33,03*	7	6,3
а) остеопения	67	95,5	4,5	40	59,7*	24	35,8*	3	4,5
б) остеопороз	45	91,1	8,9*	28	62,2*	13	28,9*	4	8,9
Контрольная группа	30	96,7	3,3 [#]	29	96,7 [#]	1	3,3 [#]	-	-

Примечание: * - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,01$); [#] - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Частота доминантного аллеля (F) составила 61,83%, рецессивного (f) - 38,17%. Полученное распределение аллелей и генотипов соответствует закону Харди – Вайнберга [4, 10, 28].

Частота распределения нормального генотипа F/F в группах с остеопеническим синдромом и контроля составила соответственно 60,7 (68/112) и 96,7% (29/30). Такие различия в распределении нормального генотипа в группах видимо связано с малой выборкой в контроле (табл. 1).

Как следует из таблицы, частота генотипа Ff гена VDR у женщин с остеопенией и остеопорозом составила 35,8% и 28,9%, что было выше в 10,9 и 8,7 раза, чем в контрольной группе (3,3%). Однако, при наличии остеопороза в целом статистически значимого отличия от показателей группы с остеопенией не наблюдалось ($p > 0,05$). В случае различия генотипов этот генотип (Ff) встречался достоверно чаще в сравнении с ff ($p < 0,01$) и реже по сравнению FF ($p < 0,05$). При этом различия в распределении частот аллелей в общей и

контрольной группах оказались недостоверными, но близкими к пределам статистической значимости ($\chi^2=2,29$; $P=0,06$; $OR=4,9$; 95% CI 0,50-47,56), что не соответствует данным других авторов. Видимо, это связано с низкой частотой данной мутации в изученных нами выборках.

Распределение мутантного гомозиготного f/f генотипа данного генетического маркера у пациенток основной группы составило 6,3% (7/112), а у женщин с нормальными показателями МПКТ данный генотип не обнаружен (0/30). Как и ожидалось, редкая гомозиготная мутация f/f данного маркера в группе с ОП выявлена у 8,9% (4/45) женщин, что в 2 раза чаще, чем в группе с остеопенией – 4,5% (3/67). Такой вариант мутации является редким, что нашло подтверждение у ряда авторов [5, 19, 20, 27]. Таким образом, генотип ff прогностически неблагоприятен в плане показателей МПКТ, Т-критерия.

Согласно коэффициенту соотношения шансов (OR), риск развития ОП при наличии генотипа F/f и f/f увеличивается более чем в 6 раз. Однако, несмотря на такое увеличение в распределении частот мутантного f аллеля, его гетерозиготный вариант F/f у женщин с остеопенией и остеопорозом, статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2=0,9$; $P=0,2$; $OR=2,9$; 95% CI 0,29-28,02). Такая статистическая недостоверность в различии полученных данных, возможно, связана, как было отмечено выше, с различной частотой данной мутации в изученных нами группах и сравнительно малым числом обследованных в контроле.

Анализ ассоциации полиморфизма 2228480 гена рецептора эстрогена (ER α). Определенное влияние на развитие ОП оказывают семейные факторы риска, например, низкий эстрогенный статус, наследованный дочерью от матери. Состояние рецепторов эстрогенов в остеобластах и их физиологическая активность оказывают влияние на метаболизм костной ткани. Доказан полиморфизм генов рецепторов эстрогенов (ER) и проведен анализ мутации ER-гена в сопоставлении с МПКТ в европейской популяции [13, 18]. Однако данные, полученные при исследовании различных популяций и возрастных

групп, существенно различаются. Выявлена тесная связь этих показателей в возрастной группе женщин старше 57 лет, но не обнаружена корреляция в группах женщин моложе этого возраста [2, 5, 7]. При обследовании 512 женщин в постменопаузальный период был обнаружен ограниченный эффект ER-генотипа на МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедра [3, 6, 13, 17]. При исследовании взаимосвязи МПКТ и ER-полиморфизма в азиатских популяциях женщин была выявлена зависимость эффекта от имеющегося генетического фона, однако, в отличие от результатов, полученных при изучении групп белой расы в популяции Азии, низкий уровень МПКТ был ассоциирован с RR-генотипом по Rvull-полиморфизму и ER-гену [17, 25]. Тогда, как исследования, проведенные Азизовой [2], не выявили взаимосвязь изучаемой патологии у женщин климактерического периода с rs2228480 G/A генотипом гена рецептора эстрогена (ER α).

Результаты проведенных нами исследований показали достоверные различия в распределение частоты генотипов G/G, G/A и A/A у женщин с ОП и у женщин в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2

Частота аллелей и распределение генотипов полиморфизма rs2228480 G/A гена рецептора эстрогена (ER α) среди пациенток с остеопеническим синдромом

Группы	Число больных	Частота аллелей		Частота распределения генотипов					
		G	A	G/G		G/A		A/A	
		%	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа, из них:	112	82,1	17,9	81	72,3*	22	19,6*	9	8,04
а) остеопения	67	87,3	12,7	53	79,1*	11	16,4*	3	4,5
б) остеопороз	45	74,5	25,5*	28	62,3*	11	24,4*	6	13,3
Контрольная группа	30	93,3	6,7 [#]	27	90,0 [#]	2	6,7 [#]	1	3,3

Примечание: * - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,01$); # - статистически значимое отличие по критерию Хи-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Наиболее часто во всех исследуемых группах наблюдалась экспрессия нормального генотипа G/G, что позволит использование профилактического и лечебного назначения эстрогенов при нашей патологии [12, 21]. При остеопеническом синдроме было выявлено наличие генотипа A/A у 8,04% женщин, который в группе контроля отмечался в 2,4 раза реже. Тогда как, частота гетерозиготного генотипа G/A у женщин с остеопеническим синдромом по сравнению с группой контроля было выше в 3 раза.

Как видно из таблицы 3 в обеих группах отмечалось преобладание нормального аллеля G (нормальный) над мутантным A аллелем у пациенток основной группы выявлены в соответственно в 82,1 и 17,9%, а в группе контроля – в 93,3 и 6,7%. При этом различия в распределении частот аллелей в общей и контрольной группах оказались недостоверными, но близкими к пределам статистической значимости ($\chi^2=2,29$; $P=0,06$; $OR=4,9$; 95% CI 0,50-47,56), что не соответствует данным других авторов [8, 9, 23, 29].

Таблица 3

Различия аллелей и генотипов полиморфного маркера 2228480 G/A гена рецептора эстрогена (ER α) у пациенток основной и контрольной групп

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов в группах		Статистическое различие
	основная, (n=112)	контроль, (n=30)	
Аллель G	98,8	99,6	$\chi^2=2,29$; $P=0,06$ $OR=4,9$; 95% CI 0,50-47,56
Аллель A	1,2	0,4	
Генотип GG	74,1	83,3	$\chi^2=0,9$; $P=0,1$
Генотип GA	21,4	16,7	$\chi^2=0,9$; $P=0,2$; $OR=2,9$; 95% CI 0,29-28,02
Генотип AA	4,5	-	

Видимо, эта связано с низкой частотой данной мутации в изученных нами выборках. Частота распределения нормального генотипа GG в группах больных и контроля составила соответственно 74,1 (83/112) и 83,3% (25/30). Такие различия в распределении нормального генотипа в группах больных также оказалось статистически недостоверными ($\chi^2=0,9$; $P=0,1$) (табл. 3).

Распределение мутантного гетерозиготного G/A генотипа данного генетического маркера у пациенток основной группы составило 21,4%, а у женщин с нормальными показателями МПКТ - 16,7%. Как и ожидалось, редкая гомозиготная мутация A/A данного маркера обнаружена только в группе с ОП, что нашло подтверждение у ряда авторов [2, 23, 29].

Согласно коэффициенту соотношения шансов (OR), риск развития ОП при наличии генотипа G/A увеличивается более чем в 2,9 раза (табл. 3). Однако, несмотря на такое увеличение в распределении частот гетерозиготного генотипа G/A у женщин с ОП, статистически значимых различий не обнаружено ($\chi^2=0,9$; $P=0,2$; $OR=2,9$; 95% CI 0,29-28,02). Такая статистическая недостоверность в различии полученных данных, возможно, связана, как было отмечено выше, с очень низкой частотой данной мутации в изученных нами группах и сравнительно малым числом обследованных.

Анализ ассоциации полиморфизма rs1800012 (G2046T) G/T гена COL1A1. Распределение у обследованных женщин генотипов полиморфизма G/T гена COL1A1 соответствовало равновесию Hardy-Weinberg ($p=0,84$). Частотная характеристика изученного локуса представлена в табл. 4. Частота аллеля G составила 0,82, а аллеля T - 0,18. Следует отметить, что установленная в нашей работе частота генотипов полиморфизма G/T гена COL1A1 существенно не отличалась от данных, полученных другими авторами.

Таблица 4.

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма G/T гена COL1A1

	Установленные частоты		Ожидаемые частоты		x2	P
	abs	%	abs	%		
Генотипы полиморфизма гена COL1A1						
GG	75	67,0		67,22	0,04	0,84
GT	33	29,5		29,54		
TT	4	3,6		3,24		

Аналогичный характер распределения генотипов вышеуказанного полиморфизма обнаружен также среди женщин Ирана [14], Мексики [24], Туниса [25], Саудовской Аравии [17].

Установленные в нашей работе связи генотипов GT и TT с низкими показателями как МПКТ, по всей видимости, отражают возможное влияние полиморфных вариантов гена COL1A1 на костную систему организма. Исходя из полученных ассоциаций можно объяснить, по крайней мере отчасти, тот факт, что первопричиной ОП-синдрома могут быть особенности гена COL1A1, которые обуславливают изменения в синтезе основного вещества соединительной ткани, одновременно влияющие и на состояние скелета, и, возможно, на другие характеристики организма человека, в т.ч. такие, как рост, вес, индекс массы тела.

Наряду с вышеизложенным необходимо указать, что в некоторых исследованиях ассоциаций полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с развитием остеопороза и/или риском низкоэнергетических переломов установлено не было [5, 14]. Данные несоответствия в полученных результатах могут быть связаны с особенностями дизайна исследования, различиями в расовой и этнической принадлежности обследованных лиц, недостаточным количеством наблюдений. Несомненно, роль полиморфизма гена COL1A1 в костной патологии может быть нивелирована действием других генетических систем, ведь остеопороз является полигенным заболеванием [15, 24]. Помимо взаимо-

действия между собой различных генов, на конечный результат исследований могли оказать влияние и другие не всегда учитываемые факторы.

Таким образом, установлено, что женщины пременопаузального возраста с генотипом GG полиморфизма гена COL1A1 ассоциируется со снижением уровней минеральной плотности кости и Т-критерия. Со снижением показателей денситометрии также имеет связь генотип TT вышеуказанного полиморфизма ($p=0,004$). Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления риска развития остеопороза у женщин в пременопаузу, ранней диагностики заболевания и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Значимые ассоциации наблюдались между функционально ослабленными гетеро- и гомозиготными генотипами с возникновением ОП. При этом наиболее отчетливая ассоциация выявлялась в частоте встречаемости гомозигот исследуемых генов.

Полученные нами результаты раскрывают некоторые генетические аспекты возникновения остеопороза и его осложнений у женщин пременопаузального возраста и свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения полиморфизма других генов.

Подводя итог данного этапа нашей работы, можно сделать вывод о том, что у женщин с остеопеническим синдромом имеются выраженные нарушения в системе метаболизма костной ткани, связанные с генетическими факторами. Особое значение среди них имеют мутация гена рецептора витамина Д (39,3%), гена альфа 1 рецептора коллагена (33,03%) и гомозиготный вариант полиморфизма гена рецептора эстрогена (8,04%), ведущие к снижению процессов костеобразования и резорбции костной ткани, который можно рассматривать как независимый фактор риска развития ОП.

Кроме того, одновременное носительство мутантных аллелей наследственной остеопении VDR+COL1A1, ER+COL1A1, можно рассматривать как один из ключевых факторов риска развития остеопороза и

его осложнений в патогенезе патологии. Поэтому своевременное выявление данных мутаций и проведение профилактических методов терапии позволяет улучшить процессы в метаболизме костной ткани и снизить частоту переломов и инвалидность, а также является профилактикой заболеваемости и смертности.

Заключение

Существенные успехи последних лет в изучении генетической регуляции костного ремоделирования позволили выявить достаточно большое количество генов, влияющих на строение и морфологию костной ткани, физиологические и патофизиологические особенности костного метаболизма. Выполненные исследования с использованием методов молекулярной генетики позволили идентифицировать группу генов, мутации в которых ассоциированы с показателями МПК, развитием ОП и, в конечном итоге, с риском малоэнергетических переломов. чрезвычайная важность данных генов в формировании скелета и его прочности свидетельствует о необходимости проведения дальнейших научных исследований в этой области и открывают перспективы в практическом использовании научных достижений для прогнозирования, диагностики и лечения ОП.

Выводы

1. Установлено, что частота остеопенического синдрома среди женщин пременопаузального возраста остается высокой, в структуре которого остеопороз составил 34,9%, остеопения- 57,1%.

2. Среди наследственных форм ОП гомозиготная мутация rs2228570 (ff) гена VDR является доминирующим фактором риска у 33,03% случаев. Гомозиготная форма мутации AA гена ER среди женщин с ОП встречается очень редко (8,04%). Носительство гомозиготного T/T генотипа COL1A1 более чем в 5,5 раза увеличивает риск переломов при ОП ($\chi^2=5,55$; $P=0,01$; $OR=5,8$; 95% CI 1,134-29,6).

ЛИТЕРАТУРА

1. American Association of Endocrinologists (AAE) Medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // *Endocr. Pract.* — 2003. — Vol. 9, №6. — P. 544-564.

2. Azizova D.Sh., Azizova G.D., Nurmukhamedova L.S. Comparative Evaluation of Two Noninvasive Methods of Study of Bone Density in Women of Uzbek Population // Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan -2013.

3. Canto-Cetina T., Polanco Reyes L., González Herrera L. et al. Polymorphism of Lrp5, but not of TNF, is associated with a decrease in bone mineral density in postmenopausal women. // *Am. J. Hum. Biol.* 2013; 25(6): 713-718.

4. Durmaz A.A., Karaca E., Demkow U., Toruner G., Schoumans J., Cogulu O. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and beyond. // *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 461524.

5. Fahiminiya S., Majewski J., Mort J., Moffatt P., Glorieux F.H., Rauch F. Mutations in WNT1 are a cause of osteogenesis imperfecta. // *J. Med. Genet.* 2013; 50(5): 345-348.

6. Handa R., Ali Kalla A., Maalouf G. Osteoporosis in developing countries // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2008. - №22(4). – P. 693–708.

7. Hasenova G, Chuyenbekova A.B., Alliyarova S.T., Seytmanova A. Оценка питания и анализ состояния минеральной плотности костной ткани старших возрастных групп населения Алматинской области // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* - 2017. - №2. – С. 186-192.

8. Hsu Y.H., Kiel D.P. Clinical review: Genome-wide association studies of skeletal phenotypes: what we have learned and where we are headed. // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(10): 1958-1977.

9. Laine C.M., Joeng K.S., Campeau P.M., Kiviranta R., Tarkkonen K., Grover M., Lu J.T., Pekkinen M. et al. WNT1 mutations in early-onset osteoporosis and osteogenesis imperfecta. // *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(19): 1809-1816.

10. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J. Association between the A1330V polymorphism of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and bone mineral density: a metaanalysis // *Rheumatol. Int.* 2009; 29(5): 539-544.
11. Lesnyak O.M. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // *Профилактическая медицина.* – 2011. – № 2. – С.710-718.
12. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture // *N. Eng. J. Med.*- 2007. - P. 357-364.
13. Markatseli A.E., Hatzi E., Bouba I., Georgiou I., Challa A., Tigas S., Tsatsoulis A. Association of the A1330V and V667M polymorphisms of LrP5 with bone mineral density in Greek peri- and postmenopausal women. // *Maturitas.* 2011; 70(2): 188-193.
14. Marzieh Saei Ghare Naz, Giti Ozgoli, Mir Amir Aghdashi, Fatemeh Salmani Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Women Referring to the Bone Densitometry Academic Center in Urmia, Iran// *Glob J Health Sci.* – 2016. - №8(7). – P. 135–145.
15. Mo X.B., Lu X., Zhang Y.H., Zhang Z.L., Deng F.Y., Lei S.F. Gene-based association analysis identified novel genes associated with bone mineral density. // *PLoS One.* 2015; 10(3): e0121811.
16. Navarro M.C., Sosa M., Saavedra P., et al. Poverty is a risk factor for osteoporotic fractures // *Osteoporos Int.* – 2009. - №20(3). – P. 393–398.
17. Oommen A., Al Zahrani I. Prevalence of osteoporosis and factors associated with osteoporosis in women above 40 years in the northern part of Saudi Arabia // *International Journal of Research in Medical Sciences.* – 2014. - №2(1). – P. 274–278.
18. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical

Industry Associations (EFPIA) /E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergard et al. //Arch Osteoporos. – 2013. – V. 8. – P. 136-144.

19. Pyott S.M., Tran T.T., Leistriz D.F., Pepin M.G., Mendelsohn N.J., Temme R.T. at al. WNT1 mutations in families affected by moderately severe and progressive recessive osteogenesis imperfecta. // Am. J. Hum. Genet. 2013; 92(4): 590-597.

20. Povorznyuk V.V., Pludovsky P., Balackaya N.I. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев, 2015. 262 с.

21. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани. // Репродуктивная эндокринология. 2014; 1: 14-18.

22. Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis: now and the future. // Lancet. 2011; 377(9773): 1276-1287.

23. Riancho J.A., Olmos J.M., Pineda B., García-Ibarbia C. at al. WNT receptors, bone mass, and fractures: gene-wide association analysis of Lrp5 and Lrp6 polymorphisms with replication. // Eur. j. Endocrinol. 2011; 164(1):123-131.

24. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R.M., Espinosa L.C. at al. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. // Age (Dordr.). 2013; 35(2): 471-478.

25. Sassi R., Sahli H., Souissi C., El Mahmoudi H., Zouari B., Ben Ammar E.L., Gaaied A., Sellami S., Ferrari S.L. Association of Lrp5 genotypes with osteoporosis in Tunisian post-menopausal women. // BMC Musculoskelet. Disord. 2014; 15(1): 144.

26. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014; 452(2): 287-293.

27. Wang Y., Li Y.P., Paulson C., Shao J.Z., Zhang X., Wu M. WNT and the WNT signaling pathway in bone development and disease. // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2014; 19: 379-407.

28. Wu S., Liu Y., Zhang L., Han Y., Lin Y., Deng H.W. Genomewide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis. // *Genome Med.* 2013; 5(5): 44.

29. Yi J., Cai Y., Yao Z., Lin J. Genetic analysis of the relationship between bone mineral density and low-density lipoprotein receptor related protein 5 gene polymorphisms. // *PLoS One*. 2013; 8(12): e85052.