

doi : 10.52485/19986173_2022_3_27

УДК: 616.71-007.234-055.2

^{1,2}Верхотурова С.В., ¹Горбунов В.В., ¹Царенок С.Ю.,
¹Аксенова Т.А., ²Ильямакова Н.А.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ (VDR BSM1 C.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A 2046 G>T) В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОЗА СРЕДИ ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ В ЗАБАЙКАЛЬЕ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
 образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

²Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина»
 города Чита», 672039, г. Чита, ул. Ленина 4

Цель исследования. Описать частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов ремоделирования костной ткани (гена рецептора витамина Д Bsm1 c.IVS7G>A, гена лактазы LCT -13910 C>T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T) у больных остеопорозом (ОП) и здоровых женщин русской и бурятской национальностей в Забайкалье.

Материалы и методы. В исследование были включены 121 женщина с ОП в возрасте от 50 до 80 лет (67 русской и 54 бурятской национальностей). Контрольную группу составили 145 женщин, сопоставимых по возрасту с основной группой. Диагноз ОП устанавливался согласно «Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу» 2021 года. Исследование генетического полиморфизма проводилось методом ПЦР для VDR и LCT с использованием стандартных наборов праймеров НПФ «Литех» - «SNP» (Москва); и «ДНК – технология» для COL1A1.

Результаты. Сравнительный анализ частот аллелей генотипов между клинической и контрольной группами показал, что носительство гомозиготного генотипа TT гена LCT -13910 C>T и аллеля A гена рецептора витамина Д VDR - Bsm1 c.IVS7G>A ассоциированы с риском развития ОП среди женщин обеих национальностей. Носительство генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A и генотипа TT гена LCT -13910 C>T увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. Носительство генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза у лиц бурятской национальности. Регрессионным анализом установлено, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы -13910 T>C.

Заключение. Риск развития ОП среди русских женщин увеличивается при носительстве генотипа GA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A и генотипа TT гена LCT-13910 C>T. У бурят вероятность развития ОП повышается при носительстве генотипа AA гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A.

Ключевые слова: остеопороз, полиморфизм генов, ген коллагена, ген лактазы, ген рецептора витамина Д, остеопоротические переломы.

Verkhoturova S.V.^{1,2}, Gorbunov V.V.¹, Tsarenok S.Y.¹, Aksenova T.A.¹, Ilyamakova N.A.².

THE ROLE OF POLYMORPHIC CANDIDATE GENES FOR BONE TISSUE METABOLISM (VDR BSM1 C.IVS7G>A, LCT -13910 C>T, COL1A 2046 G>T) IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN OF RUSSIAN AND BURYAT NATIONALITIES IN TRANS-BAIKAL REGION.

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

Clinical Hospital "RZD-Medicine", 4 Lenina str., Chita, 672039

The aim of the research. To describe the frequency of occurrence of polymorphisms in bone tissue remodeling genes (vitamin D receptor gene Bsm1 c.IVS7G>A, lactase gene LCT -13910 C>T and collagen gene COL1A1 2046 G>T) in patients with osteoporosis (OP) and healthy women of Russian and Buryat nationalities in Trans-Baikal region.

Materials and methods. 121 women with OP (50 Russian and 80 Buryat nationalities aged from 50 to 80 years) and 145 healthy women of the same age were examined. The diagnosis of OP was established

according to the Russian Clinical Guidelines for Osteoporosis 2021. The study of genetic polymorphism was carried out by PCR for VDR and LCT using standard sets of primers SPF "Litekh" - "SNP" (Moscow); and DNA Technology for COL1A1.

Results. Homozygous TT of LCT 13910 C>T and recessive allele A VDR - Bsm1 c.IVS7 G>A were associated with increased risk of osteoporosis in women of both nationalities. Heterozygous GA of VDR Bsm1 c.IVS7G>A, homozygous TT of LCT 13910 C>T were associated with increased risk of osteoporosis in Russian women. Homozygous AA of VDR Bsm1 c.IVS7G>A were associated with osteoporosis risk in Buryat women. Homozygous recessive TT of LCT 13910 C>T is independent predictor of osteoporotic fractures in Russian women.

Conclusion. VDR gene heterozygous GA of Bsm1 c.IVS7G>A and homozygous TT of LCT 13910 C>T were associated with osteoporosis risk in Russian women. Homozygous AA of VDR Bsm1 c.IVS7G>A is increased osteoporosis risk in women of Buryat nationality.

Key words: collagen gene, lactase gene, vitamin D receptor gene, osteoporotic fractures.

Остеопороз (ОП) – это системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, которое приводит к развитию переломов при минимальной травме [1]. В настоящее время ОП представляет собой большую экономическую, социальную и медицинскую проблему для общества. Согласно исследованию, проведённому в 27 странах Евросоюза, включая Великобританию и Швейцарию (EU 27+2), затраты на лечение, реабилитацию и социальную поддержку обходятся системам здравоохранения Европы более чем в 56 миллиардов евро ежегодно на основе данных за 2019 год. [2]. Для системы здравоохранения Российской Федерации ОП так же представляет серьёзную проблему. Согласно исследованию, проведённому О.В. Добровольской и соавторами, суммарная усреднённая стоимость 1 года лечения случая осложнённого ОП на одного человека может составлять порядка 61151 руб. Сумма затрат может варьировать в зависимости от локализации перелома. Наиболее дорогим является лечение перелома проксимального отдела бедренной кости: прямые затраты на лечение по данным авторов могут составить около 101243 руб. на 1 человека [3].

Своевременная профилактика и ранняя диагностика ОП являются актуальными вопросами современной медицины. Помимо выявления факторов риска и оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) важным аспектом в данном вопросе является изучение генов-кандидатов, ответственных за метаболизм костной ткани. Ученые по всему миру занимаются изучением данной проблемы [4, 5, 6, 7]. На территории Забайкальского края подобные исследования ранее не проводились.

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось описать частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов ремоделирования костной ткани (гена рецептора витамина Д Bsm1 c.IVS7G>A, гена лактазы LCT -13910 C >T и гена коллагена COL1A1 2046 G>T) у больных ОП и здоровых женщин русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. В исследование были включены 121 женщина с ОП в возрасте от 50 до 80 лет (67 русской и 54 бурятской национальностей). Контрольную группу составили 145 женщин, не имеющих объективных признаков ОП, сопоставимые по возрасту с основной группой.

Материалом для молекулярно-генетического анализа послужили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования была выбрана точка мутации гена рецептора витамина D (VDR) Bsm1 c.IVS7 G >A, гена лактазы (LCT) -13910 C>T и гена коллагена COL1A 2046 G>T.

Для выявления генетического полиморфизма использовалась полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации методом efr для VDR и LCT с использованием стандартных наборов праймеров НПФ «Литех» – «SNP» (Москва); и rt «ДНК-технология» для COL1A. Диагноз ОП устанавливался согласно «Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу» 2021 года, включая данные денситометрии и наличие

остеопоротических переломов в анамнезе. Статистическая обработка данных проводилась с использованием on-line калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php) и программы STATISTIKA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона). Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (odds ratio OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI). Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты исследования и обсуждение. У 266 женщин было проведено молекулярно-генетическое исследование с определением генных полиморфизмов: гена рецептора витамина Д VDR BsmI c.IVS7 G > A, гена лактазы LCT 13910 C > T и гена коллагена COL1A1 2046 G > T. Сначала проводилось сравнение частот аллелей и генотипов среди всех женщин с ОП и контрольной группой, далее изучали частоту распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов среди женщин русской и бурятской национальностей раздельно.

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом и контрольной группе

Полиморфизм	Аллель	Частота аллеля, Р		$\chi^2, (p)$	OR (95% CI)	Генотип	Частота генотипа, %		$\chi^2, (p)$	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR - BsmI c.IVS7 G>A	G	0,58	0,68	6,13 (0,01)	0,64 (0,45-0,91) 1,57 (1,1-2,24)	G/G	36,4	50,3	5,4 (0,02)	0,56 (0,34-0,92) 1,35 (0,83-2,22) 1,64 (0,85-3,17)
	A	0,41	0,31			G/A	43,8	36,6		
						A/A	19,8	13,1		
LCT - 13910 C>T	C	0,62	0,73	8,00 (0,005)	0,59 (0,41-0,85) 1,7 (1,17-2,45)	C/C	36,4	49,0	9,45 (0,002)	0,6 (0,36-0,98) 1,1 (0,68-1,77) 6,7 (1,89-23,7)
	T	0,38	0,26			C/T	51,2	49,0		
						T/T	12,5	2,1		
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,84	0,90	3,9 (0,05)	0,59 (0,35-1,00) 1,69 (1,00-2,85)	G/G	74,4	82,8	3,32 (0,07)	0,6 (0,33-1,09) 1,46 (0,77-2,74) 2,47 (0,60-10,0)
	T	0,15	0,09			G/T	20,7	15,2		
			7			T/T	0,5	2,1		

При сравнительном анализе частот аллелей генотипов каждого из генов между клинической и контрольной группами было выявлено, что носительство гомозиготного генотипа TT гена LCT 13910 C > T в 6,7 раз повышает риск развития ОП, в то время как гомозиготный генотип CC играет протективную роль. При изучении полиморфизма гена рецептора витамина D VDR - BsmI c.IVS7 G > A нами было установлено, что носительство аллеля A в 1,5 раза будет усиливать вероятность развития ОП, а присутствие гомозиготного генотипа GG играет защитную роль в отношении развития заболевания. Выявленная закономерность проявит себя при доминантной модели наследования (табл.2).

Таблица 2

Доминантная модель наследования гена VDR - Bsm1 c.IVS7G>A
(тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 121	n = 145			знач.	95% CI
Генотип G/G	0,364	0,503	5,23	0,02	0,56	0,34 – 0,92
Генотип G/A+A/A	0,636	0,497			1,77	1,08 – 2,91

Таблица 3

Частота аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма у женщин с остеопорозом
и контрольной группы русской и бурятской национальностей

Полиморфизмы генов	Генотипы и аллели	Частота аллелей, Р и генотипов, % (русские)		χ^2 , p	OR (95% CI)	Генотипы и аллели	Частота аллелей, Р и генотипов, % (буряты)		χ^2 , p	OR (95% CI)
		ОП	КГ				ОП	КГ		
VDR - BsmI c.IVS7 G>A	G	0,53	0,62	1,99	0,71	G	0,63	0,74	3,48	0,6
	A	0,46	0,37	0,16	(0,44-1,15) 1,41 (0,87-2,29)	A	0,36	0,25	0,06	(0,35-1,03) 1,67 (0,97-2,85)
	G/G G/A A/A	28,4 50,7 20,9	47,1 30,0 22,9	6,91 0,03	0,44 (0,22-0,9) 2,4 (1,19-4,84) 0,89 (0,4-2,01)	G/G G/A A/A	46,3 35,2 18,5	53,3 42,7 4,0	7,32 0,03	0,75 (0,37–1,52) 0,73 (0,35-1,5) 5,45 (1,42-20,9)
LCT - 13910 C > T	C	0,54	0,67	5,02	0,58	C	0,74	0,78	0,74	0,77
	T	0,45	0,32	0,03	(0,39-0,94) 1,73 (1,07-2,81)	T	0,26	0,21	0,39	(0,43-1,39) 1,29 (0,72-2,33)
	C/C C/T T/T	21,7 65,2 13,0	37,5 59,7 28,0	7,87 0,02	0,46 (0,22-0,98) 1,26 (0,64-2,5) 5,25 (1,09-25,2)	C/C C/T T/T	55,8 36,5 7,7	58,7 40,0 1,3	0,8 0,37	0,89 (0,43-1,82) 0,86 (0,42-1,79) 6,17 (0,67-56,8)
COL1A1 - 2046 G>T	G	0,81	0,85	0,66	0,77	G	0,88	0,95	3,82	0,39
	T	0,18	0,15	0,42	(0,41-1,45) 1,3 (0,69-3,45)	T	0,11	0,04	0,05	(0,15-1,03) 2,55 (0,97-6,72)
	G/G G/T T/T	65,7 31,3 3,0	71,4 27,1 1,4	0,69 0,41	0,77 (0,37-1,58) 1,23 (0,59-2,56) 2,12 (0,19-29,9)	G/G G/T T/T	85,2 7,4 7,4	93,3 4,0 2,7	2,39 0,12	0,41 (0,13-1,33) 1,92 (0,41-8,95) 2,92 (0,52-16,5)

Проведённый анализ аллелей и генотипов среди представительниц русской и бурятской национальностей продемонстрировал, что носительство генотипа *GA* гена *VDR BsmI c.IVS7G>A* в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин ($OP=2,4$, ДИ [1,19; 4,84] $p=0,03$). Носительство генотипа *AA* гена *VDR BsmI c.IVS7G>A* увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раз у лиц бурятской национальности ($P=5,45$, ДИ [1,42; 20,9] $p=0,03$). Анализ полиморфизма гена *LCT -13910 C>T* установил, что у русских женщин при носительстве гомозиготного генотипа *TT* риск развития ОП повышается в 5,2 раза ($OP=5,25$, ДИ [1,09; 25,2] $p=0,02$), в то время как гомозиготный генотип *CC* играет протективную роль. Анализ полиморфизма гена *COL1A1 - 2046 G->T* у исследуемых не показал достоверных результатов.

Проведённый регрессионный анализ установил, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа *TT* гена лактазы *-13910 T>C* $\beta=0,253$ $p=0,026$.

Изучение полиморфизма исследуемых нами генов ведётся на протяжении уже многих лет по всему миру. Среди полиморфизмов гена рецептора витамина D одним из наиболее изучаемых является *BsmI 283 A>G* (rs1544410). В ряде исследований была выявлена связь неблагоприятного генотипа *GG* с развитием постменопаузального ОП [4, 8, 9]. Согласно другим исследованиям была установлена связь гомозиготного рецессивного генотипа *GG* полиморфизма rs1544410 со снижением показателей МПКТ [5]. С.В. Юренева и соавторы в своей работе выявили повышение риска развития перелома дистальной трети лучевой кости при носительстве генотипа *GG* полиморфизма rs1544410 (*VDR*) [10]. Во всех этих исследованиях аллель *G* обозначался как рецессивный аллель. В то время как ученые из Таиланда определили аллель *A* как рецессивный, однако достоверной связи именно этого полиморфизма гена рецептора витамина D 283 *G>A* (*BsmI*) с развитием ОП среди тайландок выявлено не было [6]. В результате метаанализа, проведенного китайскими учеными среди ханьской популяции китайцев, так же не было выявлено ассоциации гена *VDR 283 G>A* с развитием постменопаузального ОП [7]. Согласно другому метаанализу, выполненному Lijuan Fu и соавторами, полиморфизм *BsmI* rs1544410 играет роль среди кавказцев, в то время как у азиатов данной ассоциации так же не было выявлено [11]. Нами установлено, что присутствие гомозиготного генотипа *AA* увеличивает риск развития ОП 5,4 раза среди женщин бурятской национальности; у русских женщин была выявлена ассоциация с развитием ОП и носительством гетерозиготного генотипа *GA*. Полученные нами результаты опровергают данные других исследований.

Относительно полиморфизма гена *LCT 13910 C>T* и его роли в развитии ОП в источниках литературы ограниченное количество данных. В основном изучаемый ген исследуется в сфере лактазной недостаточности. Установлено, что носители гомозиготного генотипа *CC* полиморфизма гена *LCT 13910 C>T* не способны к усвоению лактозы, что косвенно может предрасполагать к развитию ОП за счет снижения насыщения костной ткани кальцием [12]. Учёные из г. Харькова изучали взаимосвязь структуры костной ткани у лиц молодого возраста с первичным остеоартрозом и полиморфизмом *LCT 13910 C>T*. Среди респондентов выявлялись случаи остеопении и ОП, в ходе исследования было установлено преобладание гомозиготного генотипа *CC* у пациентов с диагностированным ОП [13]. Stefanie Erp Boschmann и соавторы выявили персистенцию гена лактазы у носителей аллеля *T* среди евро-бразильцев и меннонитов из Южной Бразилии [14]. Ученые из Белоруссии в своём исследовании установили преобладание генотипа *CC* и аллеля *C* у пациентов с тяжёлым ОП [15]. Согласно нашим данным была выявлена ассоциация между носительством генотипа *TT* и развитием ОП, в то время как генотип *CC* играл защитную роль.

Генетический полиморфизм гена коллагена *COL1A1 2046 G>T* также играет большую роль в развитии ОП. Наиболее изученными полиморфизмами являются *Sp1 +1245G>T* (rs1800012) и *-1997G>T* (rs1107946) *COL1A1* [16, 17, 18]. Ученые из Казахстана выявили ассоциацию гомозиготного генотипа *TT* *Sp1 +1245G>T* с развитием ОП среди казахских женщин [17]. David Rojano-Mejía и соавторы обнаружили более высокие показатели

минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у мексиканских женщин в постменопаузе при носительстве генотипа GG гена коллагена COL1A1 Sp1 +1245G>T [19]. По результатам изучения генетического полиморфизма гена коллагена COL1A1 Sp1 +1245G>T среди польских женщин не было установлено взаимосвязи с МПКТ и остеопоротическими переломами [20]. Согласно другому исследованию, ассоциации в развитии ОП и полиморфизма гена коллагена COL1A1 2046 G->T выявлено не было [15]. В нашем исследовании так же не было выявлено ассоциации исследуемого полиморфизма COL1A1 2046 G->T с развитием ОП.

Выводы:

1. Носительство *генотипа GA* гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A в 2,4 раза увеличивает риск развития остеопороза у русских женщин. *Носительство генотипа AA* гена гена VDR Bsm1 c.IVS7G>A увеличивает риск развития остеопороза в 5,4 раза у лиц бурятской национальности.
2. Носительство *гомозиготного генотипа TT* гена LCT 13910 C>T связано с развитием ОП среди женщин русской национальности, *присутствие гомозиготного рецессивного генотипа CC* носит протективный характер.
3. Регрессионным анализом установлено, что независимым предиктором развития переломов у русских женщин является носительство рецессивного гомозиготного генотипа TT гена лактазы LCT 13910 C>T.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Вклад авторов:

Верхотурова С.В. 70% – сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование.

Горбунов В.В. 11 % – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Царенок С.Ю. 8% – разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Аксенова Т.А. 6% – техническое и научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Ильямакова Н.А. 5% – техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации: остеопороз. Российская ассоциация эндокринологов. Общественная организация "Российская ассоциация по остеопорозу". Ассоциация ревматологов России. Ассоциация травматологов-ортопедов России. Ассоциация гинекологов-эндокринологов России. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». 2021. Ссылка активна на 14.06.2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2.
2. Kanis J. A., Norton N., Harvey N. C., Jacobson T., Johansson H., Lorentzon M., McCloskey E. V., Willers C., Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Archives of osteoporosis. 2021. 16(1). 82. DOI:10.1007/s11657-020-00871-9.
3. Добровольская О.В., Топорцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложнённого остеопороза: стоимость лечения в течение первого года перелома. Современная ревматология. 2016. 10(3). 29-34. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
4. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. Научные

ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. 12(261). 12-21.

5. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. *Biochemical Genetics*. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.
6. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb.A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. *Biomedical reports*. 2018. 9(4). 350–356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
7. Yu M., Chen G.Q., Yu F. Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. 32(12). 599-606. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.10.002.
8. Руденко Е.В., Руденко Э.В., Самоховец О.Ю., Кобец Е.В., Марозик П.М. Ассоциация полиморфных вариантов гена рецептора витамина D с показателями минеральной плотности костной ткани у женщин в менопаузе. *Вестник национальной академии наук Белоруссии*. 2019. 16(2). 192-201.
9. Marozik P.M., Tamulaitiene M., Rudenka E., Alekna V., Mosse I., Rudenka A., Samokhovec V., Kobets K. Association of Vitamin D Receptor Gene Variation With Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9. 305. DOI: 10.3389/fendo.2018.00305.
10. 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. 3-6.
11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Connections*. 2020. 9(9). 882-889. DOI: 10.1530/EC-20-0296.
12. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., Saito Y.A. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019. 53(6). 227-231. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065.
13. Терешкин К.И., Терешкина Е.И. Структурно-функциональное состояние костной ткани у лиц молодого возраста с остеоартрозом в зависимости от уровня плазматического апелина и полиморфизма гена лактазы. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017. 3(1).3-7.
14. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L., Messias-Reason I.J. The Frequency of the LCT*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Medical Principles and Practice*. 2016. 25(1). 18-20. DOI: 10.1159/000440807.
15. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., Ramanau H., Strazdienė V., Samokhovec V., Ameliyanovich M., Byshnev N., Gonchar A., Kundas L., Zhur K. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas)*. 2013. 49(4). 177-84. PMID: 23985982.
16. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ułan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekolgia Polska*. 2015. 86(12). 907-14. DOI: 10.17772/gp/60550.
17. Aitkulova A., Akilzhanova A., Abilova Z., Zhumatova Z., Akilzhanova G., Zholdybayeva E. Collagen Type I alpha1 (COL1A1) Gene Polymorphism and Bone Mineral Density in Postmenopausal Kazakh Women. *Central Asian Journal of Global Health*. 2014. 12(3). 144. DOI: 10.5195/cajgh.2014.144.

18. Wu J., Yu M., Zhou Y. Association of collagen type I alpha 1 +1245G/T polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017. 20(7). 903-910. DOI: 10.1111/1756-185X.13052.
19. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez RM., Espinosa LC., López-Medina G., Aguirre-García M.C., Coronel A., Canto P. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. *Age (Dordr)*. 2013. 35(2). 471-8. DOI: 10.1007/s11357-011-9363-9.
20. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Med Sci*. 2016. 12(2). 288-94. DOI: 10.5114/aoms.2016.59253.

References:

1. Clinical guidelines: osteoporosis. Russian Association of Endocrinologists. Public organization "Russian Association for Osteoporosis". Association of Rheumatologists of Russia. Association of Traumatologists-Orthopedists of Russia. Association of Gynecologists and Endocrinologists of Russia. All-Russian public Organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatricians". 2021 [cited 2021 June 14]. Available by: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_2. in Russian.
2. Kanis J. A., Norton N., Harvey N. C., Jacobson T., Johansson H., Lorentzon M., McCloskey E. V., Willers C., Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Archives of osteoporosis*. 2021. 16(1). 82. DOI:10.1007/s11657-020-00871-9.
3. Dobrovol'skaya O.V., Toportsova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: the cost of treatment during the first year of fracture. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016. 10(3). 29-34. in Russian. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
4. Maylyan E.A. Associations of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2017. 12(261). 12-21. in Russian.
5. Fernandez C., Tennyson J., Priscilla A.S. Osteoporosis and its Association with Vitamin D Receptor, Oestrogen α Receptor, Parathyroid Receptor and Collagen Type I alpha Receptor Gene Polymorphisms with Bone Mineral Density: A Pilot Study from South Indian Postmenopausal Women of Tamil Nadu. *Biochemical Genetics*. 2022 Feb 23. DOI: 10.1007/s10528-022-10197-5.
6. Techapatiphandee M., Tammachote N., Tammachote R., Wongkularb.A., Yanatatsaneejit P. VDR and TNFSF11 polymorphisms are associated with osteoporosis in Thai patients. *Biomedical reports*. 2018. 9(4). 350-356. DOI:10.3892/br.2018.1137.
7. Yu M., Chen G.Q., Yu F. Lack of association between vitamin D receptor polymorphisms ApaI (rs7975232) and BsmI (rs1544410) and osteoporosis among the Han Chinese population: A meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. 32(12). 599-606. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.10.002.
8. Rudenko E.V., Rudenko E.V., Samokhovets O.Yu., Kobets E.V., Marozik P.M. Association of polymorphic variants of the vitamin D receptor gene with bone mineral density in menopausal women. *Vestnik natsional'noy akademii nauk Belorussii*. 2019. 16(2). 192-201. in Russian.
9. Marozik P.M., Tamulaitiene M., Rudenka E., Alekna V., Mosse I., Rudenka A., Samokhovec V., Kobets K. Association of Vitamin D Receptor Gene Variation With Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. 9. 305. DOI: 10.3389/fendo.2018.00305.
10. 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. 1. 3-6. in Russian.
11. Fu L., Ma J., Yan S., Si Q. A meta-analysis of VDR polymorphisms and postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Connections*. 2020. 9(9). 882-889. DOI: 10.1530/EC-20-0296.

12. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., Saito Y.A. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019. 53(6). 227-231. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065.
13. Tereshkin K.I., Tereshkina E.I. Structural and functional state of bone tissue in young people with osteoarthritis depending on the level of plasma apelin and lactase gene polymorphism. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i formatsiya*. 2017. 3(1).3-7. in Russian.
14. Boschmann S.E., Boldt A.B., de Souza I.R., Petzl-Erler M.L., Messias-Reason I.J. The Frequency of the LCT*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. *Medical Principles and Practice*. 2016. 25(1). 18-20. DOI: 10.1159/000440807.
15. Marozik P., Mosse I., Alekna V., Rudenko E., Tamulaitienė M., Ramanau H., Strazdienė V., Samokhovec V., Ameliyanovich M., Byshnev N., Gonchar A., Kundas L., Zhur K. Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas)*. 2013. 49(4). 177-84. PMID: 23985982.
16. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ułan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekologia Polska*. 2015. 86(12). 907-14. DOI: 10.17772/gp/60550.
17. Aitkulova A., Akilzhanova A., Abilova Z., Zhumatova Z., Akilzhanova G., Zholdybayeva E. Collagen Type I alpha1 (COL1A1) Gene Polymorphism and Bone Mineral Density in Postmenopausal Kazakh Women. *Central Asian Journal of Global Health*. 2014. 12(3). 144. DOI: 10.5195/cajgh.2014.144.
18. Wu J., Yu M., Zhou Y. Association of collagen type I alpha 1 +1245G/T polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women: a meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017. 20(7). 903-910. DOI: 10.1111/1756-185X.13052.
19. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez RM., Espinosa LC., López-Medina G., Aguirre-García M.C., Coronel A., Canto P. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. *Age (Dordr)*. 2013. 35(2). 471-8. DOI: 10.1007/s11357-011-9363-9.
20. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Med Sci*. 2016. 12(2). 288-94. DOI: 10.5114/aoms.2016.59253.