

Исследование полиморфных локусов генов *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, *LCT* у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости

Е.Е. Волков¹, М.В. Гордеев², А.П. Голощапов³, А.Р. Романова⁴, С.Э. Ностаева¹

¹Общество с ограниченной ответственностью "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия

²Башкирское Республиканское отделение Национальной профессиональной ассоциации специалистов народной медицины и оздоровительных практик, г. Уфа, Россия

³Государственное автономное научное учреждение «Институт стратегических исследований Республики Башкортостан», г. Стерлитамак, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Россия

Study of polymorphic loci of *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, and *LCT* genes in patients with aseptic necrosis of the femoral head

E.E. Volkov¹, M.V. Gordeev², A.P. Goloshchapov³, A.R. Romanova⁴, S.E. Nostaeva¹

¹Medical Center HuangDi LLC, Moscow, Russian Federation

²Bashkir Republican Branch of the National Professional Association of Specialists in Traditional Medicine and Health Practice, Ufa, Russian Federation

³State Autonomous Scientific Institution "Institute of Strategic Studies of the Republic of Bashkortostan", Sterlitamak, Russian Federation;

⁴Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

Введение. Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) – многофакторное заболевание, одним из факторов его развития является генетическая предрасположенность. Учитывая данное обстоятельство, актуальность изучения генетических маркеров развития АНГБК не вызывает сомнения. **Цель.** Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов с.1377 C/T гена *CALCR*; -1997G/T, -1663indelT и +1245 G/T (Sp1) гена *COL1A1*; -3731 A/G (Cdx2) и +283 G/A (BsmI) гена *VDR*, а также -13910 C/T гена *LCT* у пациентов с АНГБК и анализ ассоциаций исследованных молекулярно-генетических маркеров с риском развития данной патологии. **Материалы и методы.** Проведен анализ ассоциации аллелей генов для изучения наследственной предрасположенности к развитию АНГБК. Методом пиросеквенирования с использованием системы генетического анализа PyroMark Q24 определяли 7 полиморфных маркеров в генах *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, *LCT*. Проведено генотипирование 60 образцов ДНК индивидов с АНГБК, определены частоты аллелей и генотипов. **Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа A/A полиморфного локуса +283 G/A (BsmI) гена *VDR* (OR = 2,92; 95 % CI: 1,16–7,35), а также носительства аллели A этого локуса (OR = 1,55; 95 % CI: 1,02–2,37) с риском развития АНГБК. Также обнаружено, что риск развития АНГБК увеличивается более чем в 2 раза при наличии генотипа G/G полиморфного локуса -3731 A/G (Cdx2) в гене *VDR* (OR = 2,09; 95 % CI: 0,51–8,59); носительство аллели G этого полиморфного локуса ассоциируется с повышенным риском развития АНГБК (OR = 1,8; 95 % CI: 1,13–2,86). **Обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют, что анализ полиморфных локусов +283 G/A (BsmI) и -3731 A/G (Cdx2) гена *VDR* позволяет осуществлять раннее выявление лиц с повышенным риском развития АНГБК и, следовательно, проводить профилактику данного заболевания. Однако вклад определенных генов в формирование асептического некроза головки бедренной кости требует дальнейшего изучения, особенно с учетом размеров выборок и этнической специфичности. **Заключение.** Риск развития АНГБК увеличивается более чем в 2 раза при наличии генотипа G/G полиморфного локуса -3731 A/G (Cdx2) в гене *VDR* (OR = 2,09; 95 % CI: 0,51–8,59). Установлена ассоциация генотипа A/A локуса +283 G/A (BsmI) гена рецептора витамина D *VDR* с риском развития АНГБК (OR = 2,92; 95 % CI: 1,16–7,35); также показано, что носительство аллели A ассоциировано с повышенным риском развития АНГБК (OR = 1,55; 95 % CI: 1,02–2,37).

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, полиморфизм генов *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, *LCT*

Introduction Aseptic necrosis of the femoral head (ANFH) is a multifactorial disease, and genetic predisposition is one of these factors. Considering this circumstance, researchers search for identification of genetic markers of ANFH development. An objective of this research was to study the frequency of alleles and genotypes of polymorphic loci of 1377 C/T gene *CALCR*; -1997G/T, -1663indelT and +1245 G/T (Sp1) of gene *COL1A1*; -3731 A/G (Cdx2) and +283 G/A (BsmI) of gene *VDR*, and -13910 C/T of gene *LCT* in patients with ANFH and further analyze the association of the molecular-genetic markers under the study with the risk of developing this disease. **Material and methods** Analysis of association of alleles of genes for studying genetic predisposition to ANFH was carried out. Seven polymorphic markers in genes *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, *LCT* were detected by pyrosequencing method using the system of genetic analysis PyroMark Q24. Genotyping of 60 DNA samples of individuals with ANFH was conducted, frequencies of alleles and genotypes were determined. **Results** Genotype A/A of polymorphic locus +283 G/A (BsmI) of gene *VDR* (OR = 2.92; 95 % CI: 1.16–7.35) was associated with the risk of ANFH development as well as the carriage of allele A of this locus (OR = 1.55; 95 % CI: 1.02–2.37). It was also found that genotype G/G of polymorphic locus -3731 A/G (Cdx2) in gene *VDR* increased the risk of ANFH development more than twice (OR = 2.09; 95 % CI: 0.51–8.59); the carriage of the allele G of this polymorphic locus is associated with an elevated risk of ANFH (OR = 1.8; 95 % CI: 1.13–2.86). **Discussion** The results show that the analysis of the polymorphic loci +283 G/A (BsmI) and -3731 A/G (Cdx2) of *VDR* gene enables an early identification of persons at high risk of ANFH and, consequently, a possibility to prevent this disease. However, the involvement of certain genes in ANFH development requires further study, particularly given the sample sizes and ethnic specificity. **Conclusion** The risk of developing ANFH increased more than twice in the presence of genotype G/G of the polymorphic locus -3731 A/G (Cdx2) of *VDR* gene (OR = 2.09; 95 % CI: 0.51–8.59). Association of genotype A/A of locus +283 G/A (BsmI) of the gene of vitamin D receptor *VDR* with the risk of ANFH was established (OR = 2.92; 95 % CI: 1.16–7.35); it was also found that the A allele carriage was associated with an increased risk of ANFH (OR = 1.55; 95 % CI: 1.02–2.37).

Keywords: aseptic necrosis of the femoral head, polymorphism of genes *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, *LCT*

ВВЕДЕНИЕ

На долю асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) приходится от 1,2 до 4,7 % всей ортопедической патологии тазобедренных суставов. Исследования этиопатогенеза асептического некроза головки бедренной кости указывают на многофакторность дан-

ного заболевания, одним из факторов является генетическая предрасположенность [1]. Генетический аспект этиопатогенеза АНГБК изучен на сегодняшний день недостаточно, поэтому, как нам представляется, исследования, направленные на выявление молекулярно-

генетических маркеров развития АНГБК, являются актуальными. В данной работе были проанализированы частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов, продукты которых вовлечены в процессы костного метаболизма и остеогенеза: рецептора кальцитонина *CALCR* [2]; α 1цепи коллагена первого типа (*COL1A1*) [3–6]; рецептора витамина D (*VDR*) [7, 8], а также лактазы (*LCT*) [9]. Насколько нам известно, подобные молекулярно-генетические исследования в Российской Федерации не проводились.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-генетическое обследование было проведено у 60 пациентов с АНГБК, среди которых 31 мужчина и 29 женщин, в возрасте 21–89 лет, обратившихся в специализированный Центр по лечению асептического некроза (Общество с ограниченной ответственностью "Медицинский центр ХуанДи", Москва). Средний возраст мужчин $56,29 \pm 0,43$ года, женщин $58,86 \pm 0,38$ года. Этногенетическая принадлежность пациентов однородная – славяно-балтская: 51 русский, 6 украинцев, 1 белорус, 2 латыша, проживающих в Центральном Федеральном округе.

Контрольные выборки состояли из русских и были взяты на основании данных, опубликованных в литературе.

У обследованных пациентов фиксировались возраст, антропометрические показатели. Клинический диагноз асептического некроза и остеопороза устанавливался на основании клинико-anamnestических данных, лабораторных показателей, рентгенографии в трех проекциях (на спине, животе, укладка по Лаунштейну), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренных суставов. Стадия АНГБК устанавливалась согласно критериям классификаций Ficat и Arle и ARCO (Association Research Circulation Osseous), оценка функционального состояния суставов проводилась по анкете Harris Hip score. Оценка плотности и качества костной ткани (денситометрия) проводилась на лучевой кости и проксимальной фаланге III пальца недоминантной руки при помощи ультразвукового денситометра "Sunlight MiniOmni" (BeamMed. LTD, Израиль). Результаты представлялись в виде показателей SOS (speed of sound, м/с), T- и Z-критериев.

Цель исследования – изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов с.1377 C/T гена рецептора кальцитонина *CALCR*; -1997G/T, -1663indelT и +1245 G/T (Sp1) гена α 1цепи коллагена первого типа (*COL1A1*); -3731 A/G (Cdx2) и +283 G/A (BsmI) гена рецептора витамина D (*VDR*), а также -13910 C/T гена лактазы (*LCT*) у пациентов с АНГБК с последующим анализом ассоциаций исследованных молекулярно-генетических маркеров с риском развития данной патологии.

Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы геномной ДНК, выделенные из лейкоцитов крови на автоматической станции King Fisher Flex (Thermo Scientific). Определение полиморфизмов в генах *CALCR*, *COL1A1*, *VDR*, *LCT* проводили с помощью ПЦР (полимераза и ПЦР-буфер производства ООО «Лаборатория Изоген»; амплификационные праймеры – ЗАО «Евроген», Россия). ПЦР проводили на амплификаторе «Eppendorf mastercycler nexus gradient» (Германия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом пиросеквенирования с использованием системы генетического анализа PyroMark Q24 QIAGEN (Германия) на базе коммерческой диагностической лаборатории.

Оценку гипотезы о принадлежности выборок к одной генеральной совокупности (т.е. отсутствию различий в распределении частот аллелей и генотипов между выборками) проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона с использованием пакета прикладных программ WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>).

В случае достоверных отличий между исследованной группой и популяционным контролем рассчитывали коэффициент соотношения шансов (odds ratio – OR) [2] с учетом 95 % доверительного интервала (95 % CI).

Коэффициент OR, равный 1, свидетельствует об отсутствии ассоциации ДНК-маркера с риском развития заболевания; OR больше или меньше 1 свидетельствует о повышенном или пониженном риске развития заболевания соответственно. Для определения OR использовали калькулятор расчета статистики в исследованиях случай – контроль (<http://test.tapotili.ru/calculator.or.php>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ген *CALCR* кодирует рецепторные мембранные белки к кальцитонину на остеокластах, клетках почек, печени и др. тканей. Известно, что активизация кальцитониновых рецепторов приводит к ингибированию активности остеокластов и снижению скорости резорбции костной ткани. Нарушение функции кальцитониновых рецепторов может приводить к увеличению костной резорбции. Полиморфизм с.1377 C/T (rs1801197) гена

кальцитонина *CALCR* представляет собой точечную однонуклеотидную мутацию, приводящую к замене аминокислоты в пептидной цепи молекулы фермента [2].

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса с.1377 C/T (rs1801197) гена *CALCR* в группе пациентов с АНГБК и в контрольной выборке статистически достоверных различий не выявил (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса с.1377 C/T (rs1801197) гена *CALCR* в группе больных с АНГБК и в контрольной выборке

Группы и количество индивидов (n)	Частоты аллелей, %		χ^2 ; df = 1	Частоты генотипов, %			χ^2 ; df = 2
	T	C		TT	TC	CC	
Популяционная выборка (84)*	73,7	26,3	0,05	53,5	40,5	6,0	0,34
Больные с АНГБК (66)	72,3	27,3	P = 0,82	53,3	38,3	8,4	P = 0,82

Примечание: * – данные взяты из источника [2].

Белковые продукты экспрессии гена *COL1A1* (коллаген I-го типа) являются основой матрикса соединительной (до 25 – 30 %) и костной (90 %) тканей. Ген *COL1A1* картирован на длинном плече 17 хромосомы (17q21.33). В 5' регионе гена локализованы три полиморфизма: в сайте инициации транскрипции Sp1 (+1245G/T, rs1800012) и в промоторе (-1997G/T, rs1107946 и -1663IndelT, rs2412298) [10, 11].

Проведенный нами анализ частот аллелей и генотипов полиморфных локусов -1997G/T (rs1107946), 1663IndelT (rs2412298) и +1245 G/T (Sp1) (rs1800012) гена *COL1A1* в группе больных с АНГБК и в контрольных выборках статистически достоверных различий не выявил (табл. 2).

Ген *VDR* картирован на 12-й хромосоме (12q13.11) и кодирует ядерный рецептор, который связывает активную форму витамина (1,25-дигидроксивитамин D₃-1α,25(OH)₂D₃). Интерес исследователей вызывают полиморфные аллельные варианты Cdx2 (rs11568820) и BsmI (rs1544410) гена рецептора витамина D *VDR* [15].

Частоты GG, AG и AA генотипов полиморфного локуса -3731 A/G (Cdx2) гена рецептора витамина D *VDR* (rs11568820) у пациентов с АНГБК достоверно отличались от популяционных (63,6, 33,3, 3,0 % и 44,9, 48,9 и 6,2 % соответственно; $\chi^2 = 6,88$; df = 2, p = 0,009) (табл. 3). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития АНГБК увеличивается более чем в 2 раза при наличии генотипа G/G в гене *VDR* (OR = 2,09; 95 % CI:0,51–8,59). Носительство аллели G ассоциируется с

повышенным риском развития АНГБК (OR = 1,8; 95 % CI:1,13–2,86): среди больных АНГБК частота носительства составила 80,3 %, что достоверно выше, чем в контрольной группе – 69,4 % (p = 0,01, df = 1).

Анализ полученных данных показал, что частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса +283 G/A (BsmI) гена рецептора витамина D *VDR* в группе больных АНГБК и популяционной выборке достоверно отличаются (табл. 3): 51,0, 41,7, 7,3 % и 43,3, 38,3, 18,4 % соответственно ($\chi^2 = 3,80$; df = 2, p = 0,05); риск развития АНГБК повышен при наличии генотипа A/A в гене *VDR* (OR = 2,92; 95 % CI:1,16–7,35). Носительство аллели A ассоциировано с повышенным риском развития АНГБК (OR = 1,55; 95 % CI:1,02–2,37): среди больных АНГБК частота носительства достоверно выше, чем в контрольной группе – 18,4 % и 7,3 % соответственно (p = 0,04, df = 1).

Ген лактазы *LCT* находится на 2-й хромосоме в локусе 2q21. Лактазная недостаточность (гиполактазия) проявляется в неспособности усваивать лактозу цельного молока и обусловлена генетически.

Для прямой ДНК-диагностики гиполактазии применяют анализ ассоциированного с первичной гиполактазией однонуклеотидного полиморфизма C/T-13910 в регуляторном участке гена лактазы *LCT* (rs4988235) [9]. Проведенный нами анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса C/T-13910 гена *LCT* в группах больных АНГБК и популяционной выборке не выявил достоверных различий (табл. 4).

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *COL1A1* у больных АНГБК и здоровых обследованных

Группы и количество индивидов (n)	-1997G/T (rs1107946)						df = 2; χ^2
	аллели		df = 1; χ^2	генотипы			
	G	T			GG	GT	TT
Популяционная выборка (197)*	81,3	18,7	0,76	65,3	31,0	3,7	0,70
Больные АНГБК (66)	77,8	22,2	P = 0,38	63,3	28,3	8,4	P = 0,40
-1663IndelT (rs2412298)							
	I	D	0,18 P = 0,67	II	ID	DD	0,84 P = 0,66
Популяционная выборка (n = 197)*	84,8	15,2		71,1	26,5	2,4	
Больные АНГБК (n = 66)	86,4	13,5	75,0	21,7	3,3		
+1245 G/T (Sp1) (rs1800012)							
	G	T	0,21 P = 0,65	GG	GT	TT	0,41 P = 0,81
Популяционная выборка (n = 174)**	83,2	16,8		67,8	29,3	2,9	
Больные АНГБК (n = 66)	84,8	15,2	70,0	28,3	1,7		

Примечание: * – данные взяты из источника [12]; ** – данные взяты из источника [13].

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *VDR* у больных АНГБК и здоровых обследованных

Группы и количество индивидов (n)	-3731 A/G (Cdx2) (rs11568820)						χ^2 ; df = 2
	аллели		χ^2 ; df = 1	генотипы			
	G	A			GG	AG	AA
Популяционная выборка (250)*	69,4	30,6	6,24	44,9	48,9	6,2	6,88
Больные АНГБК (66)	80,3	19,7	P = 0,01	63,3	33,3	3,3	P = 0,009
+283 G/A (BsmI) (rs1544410)							
	G	A	4,15 P = 0,04	GG	AG	AA	3,80 P = 0,05
Популяционная выборка (197)**	71,4	28,6		51,0	41,7	7,3	
Больные АНГБК (66)	65,1	34,9	43,3	38,3	18,4		

Примечание: * – данные взяты из источника [17]; ** – данные взяты из источника [12].

Таблица 4

Частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса C/T-13910 гена лактазы *LCT* (rs4988235) у больных АНГБК и здоровых обследованных

Группы и количество индивидов (n)	Частоты аллелей, %		χ^2 ; df = 1	Частоты генотипов, %			χ^2 ; df = 2
	C	T		CC	CT	TT	
Популяционная выборка (n = 112)*	71,4	28,6	1,12 P =	53,6	38,7	8,0	1,08 P =
Больные с АНГБК (n = 66)	69,6	30,4	0,29	46,6	41,7	11,7	0,30

Примечание: * – данные взяты из источника [9].

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение структуры рецепторов к кальцитонину на остеокластах, клетках почек, печени и др. тканях отражается на их функциональной активности, с чем связана большая степень костной резорбции у носителей варианта Т полиморфизма с.1377 С/Т (rs1801197) гена кальцитонина *CALCR* [2]. В ходе проведенных исследований различий в частотах генотипов и аллелей данного гена между группами пациентов с АНГБК и контрольной не установлено.

Известно, что полиморфные локусы -1997G/Т и -1663IndelТ гена *COL1A1* сцеплены между собой и находятся в тесном неравновесии по сцеплению с Sp1 полиморфизмом и по отдельности, и в сочетании друг с другом напрямую влияют на минеральную плотность костной ткани [5]. По результатам некоторых исследований аллель G полиморфного локуса -1997G/Т ассоциирована с развитием заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция, быстрой потерей минеральной плотности костной ткани и развитием тяжёлого остеопороза [3–5]. В некоторых исследованиях полиморфизма Sp1 (rs1800012) у носителей аллели Т (аналог аллели s) как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии были отмечены нарушение функции коллагена и предрасположенность к остеопорозу [6]. В ходе проведенных исследований не было установлено статистически достоверных различий между частотами аллелей и генотипов полиморфных локусов -1997G/Т, -1663IndelТ и +1245 G/Т (Sp1) гена *COL1A1* в группе больных АНГБК и в контрольной выборке.

Известно, что аллель А полиморфного локуса BsmI (rs1544410) гена рецептора витамина D *VDR* ассоциирована со стимуляцией экспрессии гена и повышает сывороточный уровень $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ по сравнению с аллелью G [7, 15]. Также в ряде исследований полиморфизма *Cdx2* (rs11568820) была продемонстрирована протективная роль носительства мутантной аллели

А, которое связывают с увеличением транскрипции кальций-переносящих белков: в условиях сниженного потребления кальция предотвращается потеря минеральной плотности костной ткани [8, 16].

В ходе проведенного исследования было установлено, что носительство аллели G полиморфного локуса -3731 A/G (*Cdx2*) гена рецептора витамина D *VDR* (rs11568820) ассоциируется с повышенным риском развития АНГБК (OR = 1,8; 95 % CI:1,13–2,86): среди больных АНГБК частота носительства составила 80,3 %, что достоверно выше, чем в контрольной группе – 69,4 % ($p = 0,01$, $df = 1$). Также было показано, что при наличии генотипа G/G риск развития АНГБК увеличивается более чем в 2 раза (OR = 2,09; 95 % CI:0,51–8,59).

Анализ полученных данных показал, что риск развития АНГБК повышен при наличии генотипа A/A полиморфного локуса +283 G/A (BsmI) гена *VDR* (OR = 2,92; 95 % CI:1,16–7,35). Также была установлена ассоциация носительства с повышенным риском развития заболевания (OR = 1,55; 95 % CI:1,02–2,37): среди больных АНГБК частота носительства достоверно выше, чем в контрольной группе – 18,4 % и 7,3 % соответственно ($p = 0,04$, $df = 1$).

Известно, что лица с генотипами СТ или ТТ полиморфного локуса С/Т-13910 гена лактазы *LCT* (rs4988235) имеют повышенную активность лактазы, тогда как у лиц с генотипами СС наблюдается снижение активности фермента. В ряде исследований была выявлена ассоциация недостаточности лактазы со снижением минеральной плотности костной ткани, что связано с алиментарной недостаточностью молочного кальция [9]. В нашем исследовании достоверные различия при сравнении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса С/Т-13910 гена *LCT* в группах больных АНГБК и популяционной выборке не установлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что риск развития АНГБК увеличивается более чем в 2 раза при наличии генотипа G/G полиморфного локуса -3731 A/G (*Cdx2*) в гене *VDR* (OR = 2,09; 95 % CI:0,51–8,59).

В результате проведенного исследования выявлена ассоциация генотипа A/A локуса +283 G/A (BsmI) гена рецептора витамина D *VDR* с риском развития АНГБК: OR = 2,92; 95 % CI:1,16–7,35. Также показано, что носительство аллели А ассоциировано с повышенным риском развития АНГБК (OR = 1,55; 95 % CI:1,02–2,37): среди больных АНГБК частота носительства достоверно

выше, чем в контрольной группе – 18,4 % и 7,3 % соответственно ($p = 0,04$, $df = 1$).

Результаты исследования свидетельствуют о возможности осуществления раннего выявления лиц с наследственной предрасположенностью к развитию АНГБК с помощью молекулярно-генетических маркеров и, следовательно, проведения профилактики данного заболевания.

Однако вклад определенных генов в формирование АНГБК требует дальнейшего изучения, особенно с учетом размеров выборок и этнической специфичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко А.Н., Ахтямов И.Ф. Этиология и патогенез асептического некроза головки бедренной кости // Гений ортопедии. 2010. № 2. С. 138–144.
2. Анализ ассоциации аллелей генов *Colla1*, *VDR* и *CALCR* с развитием остеопороза / М.В. Москаленко, М.В. Асеев, С.М. Котова, В.С. Баранов // Экологическая генетика. 2004. Т. II, № 1. С. 38–43.
3. Lau J., Ioannidis J.P., Schmid C.H. Quantitative synthesis in systematic reviews // Ann. Intern. Med. 1997. Vol. 127, No 9. P. 820–826.
4. Ralston S.H. Genetic markers of bone metabolism and bone disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1997. Vol. 227. P. 114–121.
5. The Sp1 binding site polymorphism in the collagen type I alpha 1 (*COL1A1*) gene is not associated with bone mineral density in healthy children, adolescents, and young adults / J.P. Berg, E.H. Lehmann, J.A. Stakkestad, E. Haug, J. Halse // Eur. J. Endocrinol. 2000. Vol.143, No 2. P. 261–265.
6. A *COL1A1* Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality / V. Mann, E.E. Hobson, B. Li, T.L. Stewart, S.F. Grant, S.P. Robins, R.M. Aspden, S.H. Ralston // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 107, No 7. P. 899–907. DOI: 10.1172/JCI10347.
7. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (*VDR*) gene and risk of fracture in Caucasians: a meta-analysis / G.R. Ji, M. Yao,

- C.Y. Sun, Z.H. Li, Z. Han // Bone. 2010. Vol. 47, No 3. P. 681-686. DOI: 10.1016/j.bone.2010.06.024.
8. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies / G. Qin, Z. Dong, P. Zeng, M. Liu, X. Liao // Mol. Biol. Rep. 2013. Vol. 40, No 1. P. 497-506. DOI: 10.1007/s11033-012-2086-x.
 9. Полиморфизм C/T-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT и распространенность гипоплактазии в популяциях Евразии / М.В. Соколова, Е.В. Васильев, А.И. Козлов, Д.В. Ребриков, С.С. Сенкеева, Ж.М. Кожекбаева, А.В. Люндуп, Н.С. Свечникова, П.П. Огурцов, Э.К. Хуснутдинова, Н.К. Янковский, С.А. Боринская // Экологическая генетика. 2007. Т. V, № 3. С. 25-34.
 10. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene / S.F. Grant, D.M. Reid, G. Blake, R. Herd, I. Fogelman, S.H. Ralston // Nat. Genet. 1996. Vol. 14, No 2. P. 203-205. DOI: 10.1038/ng1096-203.
 11. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density / N. Garcia-Giralt, X. Nogués, A. Enjuanes, J. Puig, L. Mellibovsky, A. Bay-Jensen, R. Carreras, S. Balcells, A. Díez-Pérez, D. Grinberg // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17, No 3. P. 384-393. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.3.384.
 12. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе / Р.И. Хусаинова, Л.И. Селезнева, Р.Р. Валиев, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. 2009. Т. 8, № 8. С. 12-19.
 13. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с. ISBN 978-5-94869-084-1.
 14. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B. van Meurs, H.A. Pols, J.P. van Leeuwen // Gene. 2004. Vol. 338, No 2. P. 143-156. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
 15. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial / S. Palomba, F. Orio Jr., T. Russo, A. Falbo, A. Tolino, F. Manguso, V. Nunziata, P. Mastrantonio, G. Lombardi, F. Zullo // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16, No 8. P. 943-952. DOI: 10.1007/s00198-004-1800-5.
 16. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome / A. Filus, A. Trzmiel, J. Kuliczowska-Plaksej, U. Tworowska, D. Jedrzejuk, A. Milewicz, M. Medraś // Aging Male. 2008. Vol. 11, No 3. P. 134-139. DOI: 10.1080/13685530802273426.
 17. Базилевская Е.М., Якубова И.Ш., Топанова А.А. Оценка генетической предрасположенности молодых жителей г. Санкт-Петербурга к заболеваниям, связанным с нарушением обмена кальция // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 3(52). С. 96-101.
 18. Анализ взаимосвязи генов VDR3 и COL1A1 с маркерами костного метаболизма у подростков с нарушением осанки / Е.А. Кочеткова, Б.И. Гельцер, О.Ю. Бубнов, Т.Г. Васильева, О.А. Белых, П.А. Лукьянов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. № 1. С. 34-37.

REFERENCES

1. Kovalenko A.N., Akhtiamov I.F. Etiologia i patogenez asepticheskogo nekroza golovki bedrennoi kosti [Etiology and pathogenesis of femoral head aseptic necrosis]. *Genij Ortopedii*, 2010, no. 2, pp. 138-144. (In Russian)
2. Moskalenko M.V., Aseev M.V., Kotova S.M., Baranov V.S. Analiz assotsiatsii allelei genov Collal, VDR i CALCR s razvitiem osteoporoza [Analyzing the association of the alleles of Collal, VDR and CALCR genes with osteoporosis development]. *Ekologicheskaja Genetika*, 2004, vol. II, no. 1, pp. 38-43. (In Russian)
3. Lau J., Ioannidis J.P., Schmid C.H. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann. Intern. Med.*, 1997, vol. 127, no. 9, pp. 820-826.
4. Ralston S.H. Genetic markers of bone metabolism and bone disease. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*, 1997, vol. 227, pp. 114-121.
5. Berg J.P., Lehmann E.H., Stakkestad J.A., Haug E., Halse J. The Sp1 binding site polymorphism in the collagen type I alpha 1 (COL1A1) gene is not associated with bone mineral density in healthy children, adolescents, and young adults. *Eur. J. Endocrinol.*, 2000, vol. 143, no. 2, pp. 261-265.
6. Mann V., Hobson E.E., Li B., Stewart T.L., Grant S.F., Robins S.P., Aspden R.M., Ralston S.H. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J. Clin. Invest.*, 2001, vol. 107, no. 7, pp. 899-907. DOI: 10.1172/JCI10347.
7. Ji G.R., Yao M., Sun C.Y., Li Z.H., Han Z. BsmI, TaqI, Apal and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: a meta-analysis. *Bone*, 2010, vol. 47, no. 3, pp. 681-686. DOI: 10.1016/j.bone.2010.06.024.
8. Qin G., Dong Z., Zeng P., Liu M., Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol. Biol. Rep.*, 2013, vol. 40, no. 1, pp. 497-506. DOI: 10.1007/s11033-012-2086-x.
9. Sokolova M.V., Vasil'ev E.V., Kozlov A.I., Rebrikov D.V., Senkeeva S.S., Kozhekbayeva Zh.M., Liundup A.V., Svechnikova N.S., Ogurtsov P.P., Khusnutdinova E.K., Iankovskii N.K., Borinskaia S.A. Polimorfizm C/T-13910 reguliarnogo uchastka gena laktazy LCT i rasprostranennost' gipolaktazii v populatsiiakh Evrazii [Polymorphism of C/T-13910 regulatory site of LCT lactase gene and hypolactasia prevalence in Eurasia populations]. *Ekologicheskaja Genetika*, 2007, vol. V, no. 3, pp. 25-34. (In Russian)
10. Grant S.F., Reid D.M., Blake G., Herd R., Fogelman I., Ralston S.H. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat. Genet.*, 1996, vol. 14, no. 2, pp. 203-205. DOI: 10.1038/ng1096-203.
11. Garcia-Giralt N., Nogués X., Enjuanes A., Puig J., Mellibovsky L., Bay-Jensen A., Carreras R., Balcells S., Díez-Pérez A., Grinberg D. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, vol. 17, no. 3, pp. 384-393. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.3.384.
12. Khusainova R.I., Selezneva L.I., Valiev R.R., Khusnutdinova E.K. Izuchenie molekuliarno-geneticheskikh osnov razvitiia postmenopauzal'nogo osteoporoza v Volgo-Ural'skom regione [Studying the molecular-genetic foundations of postmenopausal osteoporosis development in the Volga-Urals region]. *Meditsinskaja Genetika*, 2009, vol. 8, no. 8, pp. 12-19. (In Russian)
13. Baranov V.S. ed. *Geneticheskii passport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny* [Genetic passport – the basis of individual and predictive medicine]. SPb., Izd-vo N-L, 2009, 528 p. (In Russian)
14. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 2004, vol. 338, no. 2, pp. 143-156. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
15. Palomba S., Orio F. Jr., Russo T., Falbo A., Tolino A., Manguso F., Nunziata V., Mastrantonio P., Lombardi G., Zullo F. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos. Int.*, 2005, vol. 16, no. 8, pp. 943-952. DOI: 10.1007/s00198-004-1800-5.
16. Filus A., Trzmiel A., Kuliczowska-Plaksej J., Tworowska U., Jedrzejuk D., Milewicz A., Medraś M. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male*, 2008, vol. 11, no. 3, pp. 134-139. DOI: 10.1080/13685530802273426.
17. Bazilevskaia E.M., Iakubova I.Sh., Topanova A.A. Otsenka geneticheskoi predraspolozhennosti molodykh zhitelei g. Sankt-Peterburga k zabolevaniiam, svyazannym s narusheniem obmena kal'tsiia [Evaluation of genetic predisposition of St. Petersburg residents to the diseases related to calcium metabolism disorder]. *Profilakticheskaja i Klinicheskaja Meditsina*, 2014, no. 3(52), pp. 96-101. (In Russian)
18. Kochetkova E.A., Geltser B.I., Bubnov O.Iu., Vasil'eva T.G., Belykh O.A., Luk'ianov P.A. Analiz vzaimosvyazi genov VDR3 i COL1A1 s markerami kostnogo metabolizma u podrostkov s narusheniem osanki [Analysis of the relationship between VDR3 and COL1A1 genes and bone metabolism markers in adolescents with posture disorder]. *Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal*, 2005, no. 1, pp. 34-37. (In Russian)

Рукопись поступила 19.01.2018

Сведения об авторах:

1. Волков Евгений Егорович, к. м. н., профессор,
ООО "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия;
Email: evolkov@femurhead.ru
2. Гордеев Михаил Викторович, к. б. н.,
Башкирское Республиканское отделение Национальной
профессиональной ассоциации специалистов народной
медицины и оздоровительных практик, г. Уфа, Россия;
Email: mvgordeev@gmail.com
3. Голощапов Андрей Петрович, к. б. н.,
ГАНУ «Институт стратегических исследований Республики
Башкортостан», г. Уфа, Россия;
Email: apg1960@yandex.ru
4. Ностаева Светлана Эренценовна,
ООО "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия;
Email: snostaeva@femurhead.ru
5. Романова Альбина Рауфовна, к. б. н.,
ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»,
г. Уфа, Россия;
Email: albina_romanova_1981@mail.ru

Information about the authors:

1. Evgenii E. Volkov, M.D., Ph.D., Professor,
Medical Center HuangDi LLC, Moscow, Russian Federation;
Email: evolkov@femurhead.ru
2. Mikhail V. Gordeev, Ph.D. of Biological Sciences,
Bashkir Republican Branch of the National Professional Association
of Specialists in Traditional Medicine and Health Practice, Ufa,
Russian Federation;
Email: mvgordeev@gmail.com
3. Andrei P. Goloshchapov, Ph.D. of Biological Sciences,
SASI Institute of Strategic Studies of the Republic of Bashkortostan,
Sterlitamak, Russian Federation;
Email: apg1960@yandex.ru
4. Svetlana E. Nostaeva,
Medical Center HuangDi LLC, Moscow, Russian Federation;
Email: snostaeva@femurhead.ru
5. Al'bina R. Romanova, Ph.D. of Biological Sciences,
Bashkir State University, Ufa, Russian Federation;
Email: albina_romanova_1981@mail.ru