

© Э.А. Майлян, 2017

УДК 618.173:616.71-007.234]+615.356:575

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-23-29

Ассоциации полиморфизма -1997 С>А (rs1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте

Э.А. Майлян

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Донецк, Украина*

Цель: изучить показатели минеральной плотности кости в зоне поясничных позвонков L1-L4 и проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шеек левого и правого бедра, у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от генотипов полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1. **Материалы и методы:** обследованы 483 женщины европеоидной расы в постменопаузальном возрасте, проживающие в восточных и центральных регионах Украины. Остеоденситометрия выполнялась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Детекция полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 осуществлялась методом ПЦР в режиме реального времени. **Результаты:** установлено, что сниженные показатели минеральной плотности костной ткани в зоне шейки левого бедра сочетаются с генотипом АА (P=0,040), а в зоне шейки правого бедра и всего проксимального отдела правой бедренной кости — с генотипами АА и СА (P=0,008-P=0,035). Связь полиморфных вариантов гена COL1A1 (-1997 С>А) с минеральной плотностью поясничных позвонков L1-L4 не установлена. **Заключение:** полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию постменопаузального остеопороза и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген COL1A1, полиморфизм -1997 С>А, остеопороз, женщины, постменопауза.

Для цитирования: Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма -1997 С>А (RS1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(2):23-29 DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-23-29

Контактное лицо: Майлян Эдуард Апетнакович, mea095@yandex.ru.

Association of COL1A1 gene -1997 C>A (rs1107946) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women

E.A. Maylyan

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Objective: to study bone mineral density indexes in zone of L1-L4 lumbar vertebrae and left and right femur proximal departments including left and right femoral necks in postmenopausal women according to genotypes of -1997 C>A polymorphism of COL1A1 gene. **Materials and methods:** 483 Caucasian women from eastern and central regions of Ukraine were examined. All women were postmenopausal. Osteodensitometry was carried out by dual-energy X-ray absorptiometry method. Detection of a gene COL1A1 -1997 C>A polymorphism was carried out by the real-time PCR method. **Results:** it was established that the low bone mineral density indicators in zone of left femoral neck were associated with AA genotype (P=0,040), and in zone of right femoral neck and proximal department – with AA and CA genotypes (P=0,008-P=0,035). Association of polymorphic variations of COL1A1 gene (-1997 C>A) with mineral density of L1-L4 lumbar vertebrae was not established. **Conclusion:** the obtained data can be used for detection of predisposition to postmenopausal osteoporosis development and increase of treatment-and-prophylactic actions effectiveness.

Keywords: COL1A1 gene, -1997 C>A polymorphism, osteoporosis, women, postmenopause.

For citation: Maylyan E.A. Association of COL1A1 gene -1997 C>A (RS1107946) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(2):23-29. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2- 23-29

Corresponding author: Maylyan Edward Apetnakovich, mea095@yandex.ru.

Введение

Остеопороз относится к заболеваниям со сложным этиопатогенезом и проявляется повышенным риском переломов вследствие снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушением ее микроархитектуры. Наиболее актуальна данная патология для женщин постменопаузального возраста, что обусловлено снижением продукции у них эстрогенов [1]. Считается, что до половины всех женщин (40-50%) в течение жизни ожидает как минимум 1 перелом, обусловленный остеопорозом [2]. Чаще всего остеопороз проявляется переломами бедра и тел позвонков. Причем, наиболее неблагоприятными являются переломы бедра, которые относятся к основным причинам заболеваемости и смертности для женщин в постменопаузальном периоде [3].

Кроме эндокринных причин к факторам, обуславливающим риск постменопаузального остеопороза и переломов, относят телосложение, дефицит кальция и витамина D, алкоголь, курение, недостаточность физической нагрузки и др. [4-6]. Кроме того, необходимо отметить, что риск формирования остеопоротических изменений костной ткани на 60-80% определяется генетическими факторами [6]. При изучении генетической составляющей этиопатогенеза остеопороза, в том числе постменопаузального, все шире используют методы молекулярной генетики [7]. Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген COL1A1, который кодирует 1-альфа цепь коллагена I типа — самого распространенного протеина костного матрикса.

Предположение о влиянии полиморфизма -1997 С>А (rs1107946) в промоторной области гена COL1A1 на МПКТ было высказано еще в 2002 г. [8]. Однако, опубликованные в последующем работы, посвященные изучению роли полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 в развитии остеопороза и/или низкоэнергетических переломов, демонстрируют противоречивость полученных выводов [5, 9-13]. В единичных исследованиях, выполненных в странах СНГ, также получены не согласующиеся между собой результаты [14, 15].

Цель исследования — изучить показатели МПКТ в зоне поясничных позвонков L1-L4 и проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шейек левого и правого бедра, у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от генотипов полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1.

Материалы и методы

Обследованы 483 женщины европеоидной расы, проживающие в восточных и центральных регионах Украины. Все женщины на момент обследования имели стойкое отсутствие менструаций, как минимум, в течение одного года. Критериями исключения явились прием заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикостероидных препаратов, наличие овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и пе-

чени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

При клиническом осмотре у женщин выяснялись возраст, рост, вес, длительность постменопаузального периода. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле $ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела (кг), h — рост (м).

При помощи денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США) у женщин устанавливали МПКТ на уровне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренной кости, в том числе зоны шейки левого и правого бедра.

Для определения генетического полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 использовали коммерческие наборы производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ). Выделение ДНК производили из периферической крови, отобранной натощак в пробирки с ЭДТА. Учет результатов ПЦР в режиме реального времени осуществляли на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программ «MedStat» и «STATISTICA» (StatSoft, Inc.). Для проверки распределения показателей на нормальность использовался критерий хи-квадрат (χ^2). В связи с тем, что распределение отдельных показателей отличалось от нормального, в описательной статистике использовались непараметрические методы. Вычислялись медиана (Me), ошибка медианы (m). Для парных сравнений центров независимых выборок использовался W-критерий Вилкоксона. Соответствие распределения данных закону Hardy-Weinberg [16] оценивали с помощью критерия χ^2 . Статистически значимыми отличия считались при $P < 0,05$.

Результаты

Анализ результатов молекулярно-биологического тестирования женщин постменопаузального возраста на полиморфизм -1997 С>А гена COL1A1 показал, что в общей группе обследованных лиц распределение генотипов CC, CA и AA соответствовало закону Hardy-Weinberg (табл.1). При этом частота аллеля С вышеуказанного полиморфизма составила 0,840, а аллеля А — 0,160.

Возраст обследованных женщин составил от 38 до 87 лет ($61,0 \pm 0,50$ лет). Значения роста и веса женщин определялись в пределах соответственно от 140 до 192 см ($162,0 \pm 0,38$ см) и от 46 до 130 кг ($72,0 \pm 0,75$ кг). Среднее значение ИМТ составило $27,6 \pm 0,27$ при минимальном значении 15,9 и максимальном — 45,0. Длительность постменопаузального периода определялась в интервале от 1 года до 40 лет при среднем показателе $12,0 \pm 0,49$ лет. Следует отметить, что распределение обследованных женщин на 3 группы в зависимости от генотипа полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 показало, что генетический профиль не имел существенных ассоциаций ($P=0,14$ - $P=0,81$) с показателями роста, веса и ИМТ (табл.2). Кроме того, выделенные группы женщин не различались по возрасту и длительности постменопаузального периода ($P=0,33$ - $P=0,77$).

Таблица / Table 1.

Соответствие закону Hardy-Weinberg распределения генотипов полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 у обследованных женщин в постменопаузальном возрасте
Compliance of COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism genotypes to the Hardy-Weinberg distribution in surveyed postmenopausal women.

Показатели Indexes		Генотипы полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism genotypes			χ^2	P
		CC	CA	AA		
Установленные частоты Identified frequency	abc abs	338	135	10	0,68	0,41
	%	70,0	27,9	2,1		
Ожидаемые частоты Expected frequency	abc abs	340,4	130,1	12,5		
	%	70,5	26,9	2,6		

Таблица / Table 2.

Основные характеристики обследованных женщин в постменопаузальном возрасте с различными генотипами полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1.
The main characteristics of examined postmenopausal women with various genotypes of COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism

Показатели Indexes	Уровни показателей (Me \pm m) среди женщин с генотипом: Levels of indexes (Me \pm m) among women with a genotype:			P между группами P between groups
	CC, n=338 (группа 1) (group 1)	CA, n=135 (группа 2) (group 2)	AA, n=10 (группа 3) (group 3)	
Возраст, лет Age, years	60,0 \pm 0,58	63,0 \pm 1,00	61,0 \pm 2,80	1-2: 0,34 1-3: 0,47 2-3: 0,33
Рост, см Height, cm	162,0 \pm 0,46	163,0 \pm 0,68	164,5 \pm 2,77	1-2: 0,14 1-3: 0,17 2-3: 0,35
Вес, кг Weight, kg	71,0 \pm 0,90	73,0 \pm 1,38	72,0 \pm 4,09	1-2: 0,14 1-3: 0,40 2-3: 0,81
Индекс массы тела Body mass index	27,4 \pm 0,33	28,0 \pm 0,51	28,8 \pm 1,30	1-2: 0,34 1-3: 0,84 2-3: 0,77
Длительность постменопаузы, лет Menopause duration, years	12,0 \pm 0,57	13,0 \pm 0,96	9,0 \pm 2,96	1-2: 0,77 1-3: 0,34 2-3: 0,33

Среднее значения МПКТ поясничных позвонков L1-L4 у женщин в постменопаузальном возрасте составило 0,868 \pm 0,010 г/см². Следует отметить, что зависимости показателей МПКТ поясничных позвонков от генетического профиля полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1 установлено не было (табл. 3).

Показатели МПКТ шейки левого бедра и всего проксимального отдела левой бедренной кости в общей группе обследованных женщин определялись на уровне 0,685 \pm 0,007 г/см² и 0,817 \pm 0,008 г/см² соответственно. При этом установлено, что значения МПКТ в зоне шейки левого бедра были значительно ниже (P=0,040) у женщин

с генотипом AA полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1, чем у обладателей генотипа CC (табл.4). Аналогичное сравнение данных МПКТ всего проксимального отдела левой бедренной кости показало несколько не достигающую статистической значимости тенденцию к снижению изученного показателя у женщин, имеющих генотип AA, по сравнению с носителями генотипа CC (P=0,079). Кроме того, выявлена близкая к достоверности тенденция к более низким значениям МПКТ шейки левого бедра у обладателей генотипа CA, по сравнению с аналогичным показателем обладателей генотипа CC (P=0,078).

Таблица / Table 3.

Показатели минеральной плотности кости на уровне поясничных позвонков L1-L4 у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1
Indexes of bone mineral density at the level of L1-L4 lumbar vertebrae in postmenopausal women depending on COL1A1 gene -1997 С>А polymorphism

Показатели денситометрии <i>Densitometry indexes</i>	Уровни показателей (Me±m) в группах женщин с генотипом: <i>Levels of indicators (Me±m) among women with a genotype:</i>			Р между группами <i>P between groups</i>
	СС, n=338 (группа 1) <i>(group 1)</i>	СА, n=135 (группа 2) <i>(group 2)</i>	АА, n=10 (группа 3) <i>(group 3)</i>	
МПКТ поясничных позвонков L1-L4, г/см ² <i>Lumbar vertebrae L1-L4 BMD, g/cm²</i>	0,871±0,012	0,866±0,020	0,823±0,069	1-2: 0,65 1-3: 0,55 2-3: 0,49

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани.
 Note: BMD — bone mineral density.

Таблица / Table 4.

Показатели минеральной плотности кости левого бедра у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1
Indexes of mineral density of a bone of the left-hand femur in postmenopausal women depending on COL1A1 gene -1997 С>А polymorphism

Показатели денситометрии <i>Densitometry indexes</i>	Уровни показателей (Me±m) в группах женщин с генотипом: <i>Levels of indicators (Me±m) among women with a genotype:</i>			Р между группами <i>P between groups</i>
	СС (группа 1) <i>(group 1)</i>	СА (группа 2) <i>(group 2)</i>	АА (группа 3) <i>(group 3)</i>	
МПКТ шейки левого бедра, г/см ² <i>Left femoral neck BMD, g/cm²</i>	0,692±0,009 (n=259)	0,670±0,013 (n=115)	0,606±0,052 (n=10)	1-2: 0,078 1-3: 0,040 2-3: 0,124
МПКТ всего проксимального отдела левого бедра, г/см ² <i>Left proximal femoral department BMD, g/cm²</i>	0,819±0,009 (n=336)	0,804±0,015 (n=134)	0,691±0,068 (n=10)	1-2: 0,116 1-3: 0,079 2-3: 0,294

Примечание: МПКТ – минеральная плотность костной ткани.
 Note: BMD – bone mineral density.

Результаты остеоденситометрии костной ткани правого бедра показали, что средние значения МПКТ в зоне шейки правого бедра и всего проксимального отдела правой бедренной кости в общей группе женщин составили соответственно 0,689±0,008 и 0,818±0,035 г/см². Следует отметить, что показатели МПКТ правого бедра существенно отличались в группах женщин с различными генотипами полиморфизма -1997 С>А гена COL1A1 (табл.5). Так, женщины с генотипами СА и АА имели значительно более низкие результаты денситометрии как шейки правого бедра, так и всего проксимального отдела правой бедренной кости по сравнению с группой обследованных, имеющих генотип СС (P=0,008-P=0,035). Кроме того, в обеих вышеуказанных зонах правой бедренной кости между группами женщин с генотипами СА и АА

выявлена близкая к достоверности тенденция к различиям по показателям МПКТ (P=0,107 и P=0,075 соответственно).

Обсуждение

Остеопороз представляет собой широко распространенное системное заболевание скелета, которое характеризуется увеличением хрупкости костей и повышением риска переломов. В наибольшей степени заболеванию подвержены женщины в постменопаузальном возрасте. К настоящему времени установлена существенная роль генетической составляющей в этиопатогенезе остеопоротических изменений костной ткани. Поэтому оценка индивидуального риска формирования патологии и воз-

Таблица / Table 5.

Показатели остеоденситометрии костей правого бедра у женщин в постменопаузальном возрасте в зависимости от полиморфизма -1997 C>A гена COL1A1
Osteodensitometry indexes of right femur in postmenopausal women depending on COL1A1 gene -1997 C>A polymorphism

Показатели денситометрии <i>Densitometry indexes</i>	Уровни показателей (Me±m) в группах женщин с генотипом: Levels of indicators (Me±m) among women with a genotype:			P между группами <i>P between groups</i>
	CC, n=201 (группа 1) <i>(group 1)</i>	CA, n=93 (группа 2) <i>(group 2)</i>	AA, n=9 (группа 3) <i>(group 3)</i>	
МПКТ шейки правого бедра, г/см ² <i>Right femoral neck BMD, g/cm²</i>	0,694±0,010	0,670±0,014	0,577±0,073	1-2: 0,019 1-3: 0,017 2-3: 0,107
МПКТ всего проксимального отдела правого бедра, г/см ² <i>Right proximal femoral department BMD, g/cm²</i>	0,827±0,052	0,810±0,017	0,664±0,071	1-2: 0,035 1-3: 0,008 2-3: 0,075

Примечание: МПКТ – минеральная плотность костной ткани.
 Note: BMD – bone mineral density.

никновения переломов может базироваться не только на обычных клинических признаках, таких как пол, возраст, телосложение, прием алкоголя, курение, гиподинамия, дефицит кальция, дефицит витамина D и т.д., но и на результатах молекулярно-генетических исследований [17].

Полученные данные демонстрируют влияние полиморфных вариантов гена COL1A1 (-1997 C>A) на МПКТ отдельных участков бедренных костей у женщин в постменопаузальном возрасте. Наличие генотипа AC или AA вышеуказанного полиморфизма у женщин сочетается со снижением МПКТ шейки правого бедра и всего проксимального отдела правой бедренной кости ($P<0,05$). Достоверное снижение при генотипе AA также выявлено и для показателей МПКТ шейки левого бедра ($P=0,040$). Следует отметить, что ассоциации вышеуказанного полиморфизма с остеопоротическими изменениями бедренной кости были установлены также и в исследованиях Falcón-Ramírez E. и соавт. [9] и Gonzalez-Bofill N. и соавт. [10]. В отличие от бедренных костей результаты денситометрии поясничных позвонков L1-L4 в настоящей работе не обнаружили ассоциацию с полиморфизмом -1997 C>A гена COL1A1, что согласуется с данными ряда других исследований, в том числе полученных в мета-анализах [5, 11-13, 15, 18]. Однако следует отметить, что некоторые исследователи в своих публикациях продемонстрировали противоположные выводы, указав, что данный полиморфизм гена COL1A1 все-таки влияет на развитие остеопороза поясничных позвонков [10], но не обнаруживает связи с показателями МПКТ как всего проксимального отдела бедренной кости, так и шейки бедра у женщин постменопаузального возраста [13].

Одной из причин несопоставимости полученных результатов, возможно, является слабая ассоциация изученных полиморфных вариантов гена COL1A1 с остеопорозом и/или риском низкоэнергетических переломов. А

слабая связь в ряде случаев может не обнаруживать себя под действием других генетических систем или влиянием других факторов, к которым относятся особенности гормонального баланса и иммунного статуса женщин, образа жизни, экологические условия проживания и работы, вредные привычки, степень ультрафиолетового облучения и т.д. Ведь остеопороз является мультигенным заболеванием с широким перечнем этиопатогенетических факторов, которые, взаимодействуя между собой, нивелируют или, наоборот, потенцируют друг друга.

Другой возможной причиной несогласованности в полученных результатах, особенно в отношении связей полиморфизма rs1107946 с различными участками скелета (поясничных позвонков и бедра), могут быть морфологические особенности костной ткани. Ведь известно, что в отличие от участков проксимального отдела бедра в поясничных позвонках преобладает губчатое вещество. Возможно, губчатое вещество в меньшей степени подвержено влиянию изученных вариантов гена COL1A1, чем компактное. Если это так, то именно эта особенность поясничных позвонков может определять отсутствие достоверных ассоциаций остеопоротических их изменений с изученным генетическим фактором.

Заключение

Таким образом, при обследовании женщин европеоидной расы, проживающих в центральных и восточных регионах Украины, установлены ассоциации генотипов полиморфизма -1997 C>A (rs1107946) гена COL1A1 с МПКТ бедренных костей в постменопаузу. Более низкие показатели МПКТ шейки правого бедра и всего проксимального отдела правой бедренной кости определяются у женщин с генотипами CA и AA по сравнению с обладателями генотипа CC ($P=0,008$ - $P=0,035$). В зоне шей-

ки левого бедра значения МПКТ значительно ниже у женщин с генотипом AA, чем у носителей генотипа CC (P=0,040). Связь полиморфных вариантов гена COL1A1 (-1997 C>A) с МПКТ поясничных позвонков L1-L4 не установлена. Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и

повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани. // *Проблемы остеологии.* – 2013. – Т. 16. – №4. – С. 19-23.
2. Barlow D.H., Bouchard P, Brandi M.L., Evers J.L., Glasier A., Negri E. et al. Bone fractures after menopause. // *Hum Reprod Update.* – 2010. – V.16. – №6. – P.761-773. doi: 10.1093/humupd/dmq008
3. Bhandari M., Einhorn T, Guyatt G.H., Haidukewych G., Keating J, Koval K. et al. Resolving Controversies in Hip Fracture Care: The Need for Large Collaborative Trials in Hip Fractures. // *J Orthop Trauma.* – 2009. – V.23. – N6. – P.479-484. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181a772e3
4. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // *Остеопороз и остеопатии.* – 2015. – №2. – С. 15-19.
5. Yu K.H., Tang J., Dai C.Q., Yu Y., Hong J.J. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. // *Genet Mol Res.* – 2015. – V.14. – N.3. – P.10991-10998. doi: 10.4238/2015.September.21.11
6. Zovkova I, Nemcikova P, Kuklik M. Polymorphisms Associated With Low Bone Mass and High Risk of Atraumatic Fracture. // *Physiol Res.* – 2015. – V.64. – P.621-631.
7. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – №1. – С. 33-40.
8. Garcia-Giralt N., Nogués X., Enjuanes A., Puig J., Mellibovsky L., Bay-Jensen A. et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. // *J Bone Miner Res.* – 2002. – V.17. – N.3. – P.:384-393. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.3.384
9. Falcón-Ramírez E, Hidalgo-Bravo A, Barredo-Prieto BA, Pineda-Gómez E, Valdés-Flores M. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip. // *Aging Clin Exp Res.* – 2016. – V.28. – N.3. – P.567-571. doi: 10.1007/s40520-015-0449-6
10. Gonzalez-Bofill N., Husted L.B., Harslof T., Tofteng C.L., Abrahamsen B., Eiken P. et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk. // *Osteoporos Int.* – 2011. – V.22. – N.4. – P.1145-1156. doi: 10.1007/s00198-010-1292-4
11. Majchrzycki M, Bartkowiak-Wieczorek J, Wolski H, Drews K, Bogacz A, Czerny B et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. // *Ginekol Pol.* – 2015. – V.86. – N.12. – P.907-914.
12. Xie P, Liu B, Zhang L., Chen R., Yang B., Dong J. et al. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies. // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – V.8. – N.9. – P.14764-14781.

REFERENCES

1. Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Maylyan EA. The modern ideas about the mechanisms of the direct estrogen-associated regulation of the bone tissue remodeling processes. *Problems of osteology.* 2013;16(4):19-23. (In Russ).
2. Barlow DH, Bouchard P, Brandi ML, Evers JL, Glasier A, Negri E et al. Bone fractures after menopause. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):761-773. doi: 10.1093/humupd/dmq008
3. Bhandari M, Einhorn T, Guyatt GH, Haidukewych G, Keating J, Koval K et al. Resolving Controversies in Hip Fracture Care: The Need for Large Collaborative Trials in Hip Fractures. *J Orthop Trauma.* 2009;23(6):479-484. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181a772e3
4. Maylyan EA. Multifactorial nature of osteoporosis etiopathogenesis and role of canonic of WNT-signaling pathway genes. *Osteoporosis and osteopathy.* 2015;(2):15-19. (In Russ).
5. Yu KH, Tang J, Dai CQ, Yu Y, Hong JJ. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):10991-10998. doi: 10.4238/2015.September.21.11.
6. Zovkova I, Nemcikova P, Kuklik M. Polymorphisms Associated With Low Bone Mass and High Risk of Atraumatic Fracture. *Physiol Res.* 2015;64:621-631.
7. Maylyan EA, Maylyan DE. Molecular genetics fundamentals and women diseases genetic risk factors. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016;(1):33-40. (In Russ).
8. Garcia-Giralt N, Nogués X, Enjuanes A, Puig J, Mellibovsky L, Bay-Jensen A et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2002;17(3):384-393. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.3.384
9. Falcón-Ramírez E, Hidalgo-Bravo A, Barredo-Prieto BA, Pineda-Gómez E, Valdés-Flores M. Association of the COL1A1 gene polymorphisms in Mexican postmenopausal women with fracture or with low bone mineral density at the hip. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):567-571. doi: 10.1007/s40520-015-0449-6
10. Gonzalez-Bofill N, Husted LB, Harslof T, Tofteng CL, Abrahamsen B, Eiken P et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2011;22(4):1145-1156. doi: 10.1007/s00198-010-1292-4
11. Majchrzycki M, Bartkowiak-Wieczorek J, Wolski H, Drews K, Bogacz A, Czerny B et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2015;86(12):907-914.
12. Xie P, Liu B, Zhang L, Chen R, Yang B, Dong J et al. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: a meta-analysis of clinical studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14764-14781.
13. Zhang LQ, Liu H, Huang XF. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):7142-7147.
14. Zyblicev DS, Larin AS. Assessment of postmenopausal osteoporosis development risk: role of polymorphisms rs1800012, rs1107946 of a gene of COL1A1 and rs731236

13. Zhang L.Q., Liu H., Huang X.F. Relation of JAGGED 1 and collagen type 1 alpha 1 polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women. // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2014. – V.7. N.10. – P.7142-7147.
14. Зяблицев Д.С., Ларін О.С. Оцінка ризику розвитку постменопаузального остеопорозу: роль поліморфізмів rs1800012 і rs1107946 гена COL1A1 та rs731236 і rs11568820 гена VDR // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2015. – Т. 5. – №2. – С. 333-340. doi: 10.5281/zenodo.18861
15. 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.
16. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. // *Am J Epidemiol.* – 2009. – V.169. – N.4. – P.505-514. doi: 10.1093/aje/kwn359
17. Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы остеопороза // *Биомика.* – 2014. – Т.6. – №1. – С. 24-51.
18. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R.M., Espinosa L.C., López-Medina G., Aguirre-García M.C., Coronel A. et al. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women. // *Age (Dordr).* – 2013. – V.35. – N.2. – P.471-478. doi: 10.1007/s11357-011-9363-9
- and rs11568820 of a gene of VDR. *Journal of Education, Health and Sport.* 2015;5(2):333-340. (In Ukr). doi: 10.5281/zenodo.18861
15. Khusainova RI, Selezneva LI, Valiev RR, Khusnutdinova EK. Analysis of molecular genetic basis of postmenopausal osteoporosis in Volga-Ural region of Russia. *Medical genetics.* 2009;(5):12-19. (In Russ).
16. I Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505-514. doi: 10.1093/aje/kwn359.
17. Khusainova RI, Khusnutdinova EK. Genetics of osteoporosis. *Biomics.* 2014;6(1):24-51. (In Russ).
18. Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM, Espinosa LC, López-Medina G, Aguirre-García MC, Coronel A et 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. doi: 10.1007/s11357-011-9363-9

Информация об авторе

Майлян Эдуард Апетнакович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, Украина. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>. E-mail: mea095@yandex.ru

Information about the author

Maylyan Edward Apetnakovich, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>. E-mail: mea095@yandex.ru

Поступила: 15.01.2017

Received: 15.01.2017