

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ И НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Т.В. Колесник, Л.И. Алексеева, В.А. Мякоткин
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место по распространенности среди ревматических заболеваний. Частота ОА в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений в возрастной группе 65 лет и старше. Женщины заболевают в 2 раза чаще мужчин и имеют более тяжелое и генерализованное поражение суставов, особенно в постменопаузальном периоде. Так, ОА диагностируется у каждой десятой женщины в возрасте 50 лет, а к возрасту 75 лет уже каждая вторая страдает этим заболеванием [1]. Наиболее часто поражаются коленные суставы, что нередко приводит к инвалидизации.

По современным представлениям ОА возникает вследствие взаимодействия множества генетических и средовых факторов и рассматривается как мультифакториальное заболевание со многими признанными факторами риска: возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес, изменения в субхондральной кости, которые играют определенную роль в развитии не только ОА в целом, но и при поражении различных групп суставов [2].

В последние годы на различных популяциях активно изучается состояние скелета при ОА, в частности ассоциация ОА с показателями костной массы. В многочисленных исследованиях показано, что у женщин с рентгенологическими признаками ОА коленных, тазобедренных суставов и позвоночника отмечалось увеличение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в традиционно измеряемых областях [3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]. При ОА кистей данные по МПКТ не столь однозначны. Анализ многих работ, проведенный А. Stewart и А. Black [13], показал, что высокая МПКТ определяется в основном при ОА крупных суставов, тогда как при ОА кистей не всегда удается выявить значимые отклонения МПКТ [5,12].

Увеличение МПКТ при ОА коленных суставов обнаружено многими, но не всеми авторами. Так, M. Lethbige-Sejku и др. [6] изучали ассоциацию между МПКТ в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника и рентгенологически подтвержденным ОА коленных суставов у 402 мужчин и 247 женщин. В результате проведенного исследования обнаружены более высокие показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника при ОА по сравнению со здоровыми у обоих полов, особенно при наличии остеофитов: $1,23 \pm 0,02$ против $1,18 \pm 0,01$ г/см² ($p = 0,02$) у мужчин и $1,12 \pm 0,02$ против $1,08 \pm 0,01$ г/см² ($p = 0,07$) у женщин. Связи ОА коленных суставов с МПКТ шейки бедренной кости не выявлено. M. C. Hochberg с соавт., [14] обследовали 298 мужчин и 139 женщин в возрасте старше 20 лет с рентгенологическим ОА кистей и коленных суставов. У 179 мужчин и у 110 женщин с рентгенологическим ОА коленных суставов обнаружены начальные изменения МПКТ в шейке бедренной кости и/или в позвоночнике. Оказалось, что у женщин с ОА кистей значительно ниже МПКТ в лучевой кости, чем без ОА кистей. Высокие показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника ассоциировались с риском развития ОА коленных суставов. M. T. Hannan с соавт. [4] при обследовании 572 женщин и 360 мужчин (из которых без ОА - 351 человек, с I-ой стадией заболевания - 269, со II-ой - 170, с III-й - 93, с IV-й - 49 больных) отметили повышение МПКТ в шейке бедренной кости при ОА коленных суставов на 5-9% при I-III стадиях болезни, а при IV

стадии МПКТ была сравнима с показателями в контрольной группе. Измерение МПКТ в лучевой кости не дало различий между больными и здоровыми. У женщин отмечалось повышение МПКТ в шейке бедренной кости, особенно при наличии остеофитов в коленных суставах, но связи с изменением ширины суставной щели найдено не было.

K. Naitou с соавт. [9] показали, что при гонартрозе МПКТ была выше во всех измеряемых областях (позвоночнике, бедре, луче) по сравнению с контролем, особенно при выраженных, а не при начальных стадиях ОА коленных суставов. Авторы обнаружили тоже более высокую МПКТ при генерализованном ОА по сравнению с изолированным поражением коленных суставов. D. J. Hart с соавт. [5] сообщили об увеличении МПКТ в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (L1-L4) при ОА коленных суставов. При обследовании 64 пациентов с ОА коленных суставов, позвоночника и кистей в течение 4-х лет была выявлена взаимосвязь МПКТ, измеряемой во всем теле и в позвоночнике, с ОА коленных суставов и в позвоночнике (разброс значений составил от 0,467 до 0,530 г/см²) ($p < 0,001$). Повышение МПКТ было связано с остеофитозом позвоночника и с остеосклерозом в коленных суставах [15].

M. Sowers с соавт. [12] определяли МПКТ бедра, поясничного отдела позвоночника и всего тела у женщин в пре- и перименопаузе и ее связь с ОА кистей и коленных суставов. Было установлено, что женщины с гонартрозом имели более высокую МПКТ в шейке бедра (средний Z - счет = +0,88; при отсутствии ОА средний Z - счет = +0,16, $p < 0,0001$) и в позвоночнике (средний Z - счет = +1,30; при отсутствии ОА Z - счет = +0,68, $p < 0,001$). Однако при ОА суставов кистей существенных различий по МПКТ не было. При 3-х летнем наблюдении было отмечено, что потеря массы кости происходила медленнее у больных с ОА коленных суставов по сравнению с группой контроля.

H. Burger с соавт. [3] исследовали связь рентгенологического ОА тазобедренных и коленных суставов с МПКТ бедра у 2745 человек обоих полов, потеря массы кости оценивалась у 1723 обследованных при повторном определении МПКТ бедра через 2 года. Показано 3-8% увеличение МПКТ при рентгенологическом ОА тазобедренных суставов у обоих полов и коленных - только у женщин по сравнению с лицами без ОА. Отмечена корреляция МПКТ со стадиями заболевания. Рентгенологический ОА коленных и тазобедренных суставов (у мужчин только для коксартроза) связывался с увеличенной потерей костной массы с возрастом.

При исследовании МПКТ предплечья у женщин в постменопаузе 46-90 лет J. Iwamoto и соавт. [16] обнаружили повышение МПКТ при ОА коленных суставов по сравнению с женщинами без гонартроза. Всего было обследовано 674 человека, 305 - с ОА и 369 в контрольной группе. В основной группе при II, III и IV стадиях гонартроза выявлено значительное повышение МПКТ, по сравнению с I стадией ($p < 0,05$, $p < 0,001$, и $p < 0,05$ соответственно), при III стадии - выше, чем при II-ой ($p < 0,01$), но МПКТ в IV стадии была значительно ниже, чем в III ($p < 0,05$). Авторы заключили, что МПКТ предплечья повышается при прогрессировании ОА коленных суставов, однако на более поздних стадиях происходит ее снижение.

Однако R. L. Karvonen с соавт. [17] не нашли различий по МПКТ позвоночника и бедра у 62 женщин с начальными стадиями (0-II) гонартроза по сравнению с 62 женщинами без ОА, со-

поставимых по возрасту, полу, расе. Около 13% больных с ОА имели остеопороз позвоночника (ОП). Авторы предположили, что патологические изменения в околоуставных тканях (связках, фасциях) связаны с изменениями МПКТ коленных суставов. Для подтверждения своей гипотезы они изучили МПКТ в нескольких отделах коленного сустава: медиальный отдел бедренной кости, медиальный и латеральные отделы большеберцовой кости. МПКТ в субхондральной зоне коленных суставов была ниже при ОА в среднем на 13% ($p=0,001$ до $0,047$) по сравнению с контролем. У 43 белых женщин с гонартрозом МПКТ была ниже нормальных показателей в среднем на 7,3% ($p=0,011$ до $0,014$). У 19 афро-американок МПКТ была ниже, чем в норме во всех измеряемых областях в среднем на 9,1% по сравнению с контролем.

С. Hulet с соавт. изучали ассоциацию показателей МПКТ в большеберцовой кости с развитием деформаций при ОА коленных суставов. Было обследовано 113 больных с I-IV стадиями гонартроза. Деформация коленных суставов определялась по 4 категориям: варусная $> 10^\circ$ (28,3%), варусная $4-10^\circ$ (38,9%), смешанная $\pm 3^\circ$ (13,3%), и вальгусная $> 4^\circ$ (19,5%). МПКТ измерялась в 14 областях большеберцовой кости в прямой и боковой проекциях, а также в шейке бедренной кости. Была отмечена положительная корреляция МПКТ в шейке бедра с МПКТ в коленных суставах ($p<0,001$) и отрицательная корреляция МПКТ в коленных суставах с осевой деформацией ($p<0,0001$). При варусной деформации МПКТ была выше в медиальном отделе бедренной кости ($0,587 \text{ г/см}^2$), при вальгусной деформации в латеральном отделе ($-0,112 \text{ г/см}^2$). Оказалось, что увеличение МПКТ в медиальном отделе большеберцовой кости связано с сужением суставной щели с латеральной стороны, а увеличение МПКТ с латеральной стороны - с сужением в медиальном отделе. У 20 пациентов с гонартрозом локально обнаружен ОП [18].

Противоречивость накопленных данных побудила M. Wada с соавт. [19] провести в Японии исследование МПКТ в проксимальном отделе большеберцовой кости и в позвоночнике у 69 пациентов с ОА коленных суставов. Повышение МПКТ в медиальном отделе большеберцовой кости было связано с локальной механической нагрузкой, корреляции с МПКТ в поясничном отделе позвоночника обнаружено не было. В целом, проведенные исследования выявили повышение МПКТ у больных ОА коленных суставов по сравнению с контролем, сопоставимым по возрасту, расе и полу, более выраженное при нарастающей стадии болезни, отмечена корреляция МПКТ с остеофитозом.

Приведенные данные поддерживают гипотезу об участии увеличенной МПКТ в этиологии ОА крупных суставов, основанной на биомеханических нарушениях. Как предполагают многие исследователи [20,21,22,13,23], высокая средняя МПКТ может ассоциироваться с более плотной и жесткой периапфизарной костью, являющейся важной составляющей ОА, что приводит к увеличению действия механической силы на хрящ во время нагрузки на сустав, повреждению хряща и увеличению риска развития ОА. Кроме того, при ОА крупных суставов наличие остеофитов не только значимо ассоциируется с увеличением МПКТ центральных и периферических областей скелета, но, как отметили M.C. Nevitt с соавт. [10] при коксартрозе, коэффициент связи возрастает с увеличением размеров остеофитов. В близнецовом исследовании [24] было показано, что наивысшее различие по МПКТ в близнецовых парах, дискордантных по рентгенологическим признакам ОА тазобедренных суставов, определялось в шейке бедра пораженного сустава при одностороннем ОА, а тяжелый остеофитоз ассоциировался с 5-6% увеличением МПКТ на пораженной стороне. Эти данные, возможно, говорят о том, что лица с превалированием процессов костеобразования ("образователи кости") имеют предрасположение к развитию ОА крупных суставов [25,26], особенно гипертрофического варианта ОА, характеризующегося остеофитозом.

Генетические маркеры

В последние годы возрос интерес к изучению генетических факторов, участвующих в патогенезе ОА, особенно в связи с выявленными ассоциациями этого заболевания с МПКТ. Известно, что около 80% пика костной массы детерминируется гене-

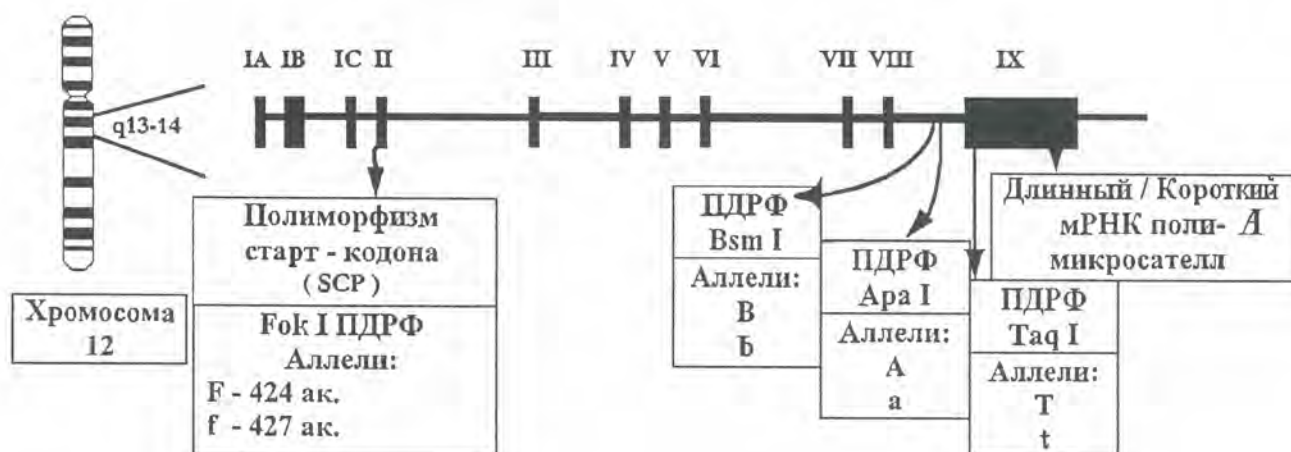
тически [27]. В качестве гена-кандидата, детерминирующего МПКТ, наиболее изученным является ген рецептора витамина D (VDR). Во многих близнецовых и семейных исследованиях была обнаружена связь гена VDR с развитием ОП [28]. Далее было показано, что полиморфизм гена VDR ассоциирован не только с ОП, но и с ОА [29,30,31].

Витамин D является одним из главных регуляторов кальциевого баланса и костного обмена, так как он повышает абсорбцию кальция в тонкой кишке, активность остеобластов и остеокластов, продукцию паратиреоидного гормона. Слабые вариации в экспрессии и функции гена VDR могут обуславливать существенные различия в функциональной активности тех генов - мишеней, на которые продукт этого гена воздействует [32,33]. Ген, кодирующий VDR, ориентировочно расположен в сегментах q13 - 14 хромосомы 12, в которых локализованы и два других интересных с точки зрения биологии кости гена: ген альфа 1 полипептидной цепи коллагена II типа (COL2A1) и ген 1 α -гидролазы, мутации в котором обуславливают возникновение витамина - D псевдодефицитного рахита (рис).

Структурно ген VDR состоит из 11 экзонов и его протяженность составляет 60 тысяч пар нуклеотидов. На настоящий момент идентифицированы 4 полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) гена VDR, которые выявляются с помощью рестриктаз BsmI, ApaI, TaqI и FokI, а также длинный / короткий поли A - повтор (цит. по В.А. Мясоткину) [34]. Нуклеотидная последовательность гена VDR в экзоне II содержит инициирующий трансляцию кодон ATG или ACG, различия между которыми обусловлены заменой основания тимина (T) на цистеин (C). Эта вариабельность в последовательности ДНК была обозначена как полиморфизм стартового кодона (как SCP - start codon polymorphism) [35]. При наличии кодона ACG синтезируемая полипептидная цепь на три аминокислоты короче, чем полипептидная цепь, синтезируемая при ATG варианте (424 и 427 аминокислот соответственно). Эти различия в аминокислотной последовательности, обусловленные SCP - полиморфизмом, отражаются на активности продукта гена VDR. Показано, что более короткая аминокислотная последовательность в 1,7 раза более активна, чем удлиненный ее вариант [35]. SCP полиморфизм выявляется эндонуклеазой FokI. Однако первым был описан полиморфизм длины рестриктных фрагментов (ПДРФ), выявляемый рестриктазой BsmI, которая либо разрезает ДНК (аллель b), или не разрезает ее (аллель B) в определенном сайте рестрикции гена VDR. По характеру носительства аллелей b и B различают следующие генотипы: bb и BB - гомозиготы; Bb - гетерозиготы. BsmI и TaqI полиморфизмы тесно сцеплены между собой, вследствие чего TaqI рестриктазный tt - генотип практически эквивалентен BsmI рестриктазному BB - генотипу, а TaqI TT генотип - BsmI bb - генотипу. ApaI ПДРФ сцеплен с BsmI и TaqI полиморфизмами не столь сильно, как BsmI и TaqI ПДРФ, поэтому встречаемость комбинаций генотипов этих маркеров может быть различной в разных популяциях. Многочисленными исследованиями было показано, что более высокие значения МПКТ ассоциированы с комбинированным TTbbaa генотипом.

В течение последнего десятилетия исследовалась взаимосвязь полиморфизма гена VDR с ОА разных суставных групп [29,30,31]. Так, в 1997 г R.W. Keen с соавт. обследовали 351 женщину в постменопаузе в возрасте 45-64 года. Всем пациентам проводились измерения МПКТ, рентгенография коленных суставов. Стадии заболевания оценивались по классификации Kellgren-Lawrence. Больные без рентгенологических изменений (201 человек) и с I-ой стадией ОА (68 женщин) вошли в контрольную группу (всего 269 женщин). Вторую группу составили больные с гонартрозом, причем II стадия ОА диагностирована у 63 человек, III - у 15, IV - еще у 4 (всего 82 женщины). Больные ОА и контрольная группа не различались по среднему возрасту ($54,4 \pm 4,8$ лет в группе контроля и $58,3 \pm 4,7$ в основной группе). У всех обследованных был определен TaqI полиморфизм гена VDR. При сравнении частоты аллелей в основной и в контрольной группах было показано, что распределение TaqI ПДРФ генотипов в группе с ОА составило: TT - 35,4%, Tt - 56,1%, tt - 8,5%, в группе контроля: TT-36,5%, Tt-45,7%, tt-17,9%. В группе больных с ОА коленных суставов TT генотип имели 29 человек (OR - 2,42; $P=0,07$), в сравнении с Tt-группой; с Tt геноти-

СХЕМА СТРОЕНИЯ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (ГЕН VDR)



пом было 46 человек (OR -2,89; P=0,01) в сравнении с tt-группой. Таким образом, было показано, что риск ОА коленных суставов был ассоциирован с носительством в генотипе Т аллеля в единичной дозе. Кроме того, Т аллель ассоциировался с более высокими средними показателями МПКТ (при ТТ генотипе МПКТ в шейке бедра была на 4,6% выше по сравнению с tt генотипом) и с более выраженным остеопорозом в коленных суставах. Не было выявлено взаимосвязи гена VDR с узелковой формой ОА [29]. A.G. Uitterlinden с соавт. [31] в 1997 г в исследовании ассоциации ОА коленных суставов с BsmI, AraI и TaqI полиморфизмами гена VDR у 846 больных выявили ассоциацию baT-генотипа с гонартрозом, что подтверждает определенную роль гена VDR в патогенезе ОА и особенно развитии остеопороза.

В другом исследовании G. Jones с соавт. исследовали взаимосвязь Taq I полиморфизма гена VDR с дегенеративными изменениями в позвоночнике при ОА. Всего было обследовано 110 мужчин и 172 женщины в возрасте 60 лет и старше. Оказалось, что остеопороз в позвоночнике ассоциировался с tt генотипом [36]. Аналогичные данные были получены на финской выборке [37]. Однако в работах других авторов связи гена VDR с ОА выявить не удалось. Так, J. Huang с соавт. значительной разницы в частоте генотипов VDR между больными ОА и контролем не выявили. Комбинации разных аллелей (BsmI, AraI и TaqI) в этих группах также не отличались друг от друга [38]. A. Tokita с соавт. тоже не нашли ассоциации гена VDR с ОА [39].

A.G. Uitterlinden с соавт. доказали наличие неравновесного сцепления гена VDR с расположенным рядом геном $\alpha 2$ -цепи коллагена I типа (COL2A1), кодирующим один из основных белковых компонентов матрикса хряща. Интересно, что ген VDR сильнее ассоциируется с остеопорозом [36,29,37], в то время как ген Col2A1 с хондродисплазией [40,41] и с сужением суставной щели [42]. Немного позже, в 2000г, A.G. Uitterlinden с соавт. показали, что риск развития ОА повышается при комбинации генов Col2A1 и VDR. Всего было обследовано 851 человек (407 мужчин и 444 женщины), средний возраст которых составлял $68,5 \pm 6,9$ лет. Все больные обследовались рентгенологически, стадии гонартроза оценивались по Kellgren-Lawrence. Исследование полиморфизмов гена VDR (BsmI, Ara I, Taq I) проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и вертикального электрофореза. Полиморфизм гена Col2A1 локуса определялся генотипированием VNTR (вариативность числа tandemных повторов), локализованном в последнем экзоне гена Col2A1. Генотипирование (VNTR) включало: ПЦР гена Col2A1, гетеродуплексное и электрофоретическое расслоение в полиакриламидном геле. В результате было выявлено 29 аллелей, которые были скомбинированы в 85 генотипов. Аллели

были обозначены буквами (a-j), в зависимости от частоты обнаружения (наиболее часто встречающиеся варианты обозначались первыми буквами алфавита, наиболее редко-h,j). Частота Col2A1 в популяции была представлена на 83% аллелями (3A,4A,4B,6A), остальные 17% представляли 25 аллелей, встречаемость каждого из которых в популяции составляла 0,001-0,057%, поэтому они не использовались для дальнейшего анализа. При проведении регрессионного анализа аллель 4B был ассоциирован с двойным риском сужения суставной щели, который был меньше у гетерозигот (OR 2,02), чем у гомозигот (OR 2,38), но убедительного дозозависимого эффекта не было. Аллель 4A ассоциировался со снижением в 2 раза риска сужения суставной щели. При сравнении распределения этих аллелей у мужчин и у женщин оказалось, что протективный эффект 4A аллеля был выше у женщин, чем у мужчин, а риск сужения суставной щели был выше у мужчин, носителей 4B аллеля, но достоверных результатов получено не было. Авторы предположили, что ген Col2A1 связан не только с сужением суставной щели, но и с образованием остеопороза. Оказалось, что при наличии 4B аллеля риск сужения суставной щели был выше у пациентов с остеопорозом (OR 2,58), чем без них (OR 1,69). Было получено достоверное свидетельство наличия неравновесного сцепления близко расположенных генов Col2A1 и VDR ($p=0,0002$). Сочетание гена Col2A1 (4B) и гена VDR (BsmI) ассоциировалось с повышенным в 2,68 раза риском развития ОА, хотя достоверных данных получено не было [42]. В то же время C.T. Baldwin с соавт. не нашли ассоциации между ОА коленных суставов и кистей и генами COL2A1/VDR [43].

Другой ПДРФ VDR - полиморфизм старта кодона выявляется рестриктазой FokI, при этом ATG аллель (427 аминокислот), детерминирующий синтез более длинного варианта рецептора витамина D, обозначается как f, тогда как ACG аллель (424 аминокислоты), детерминирующий синтез более короткого варианта рецептора витамина D, обозначается как F. В популяции аллель f встречается чаще - в 65% случаев, что отражает, по-видимому, его эволюционные преимущества по сравнению с коротким вариантом рецептора витамина D [44]. Наиболее часто в проводимых исследованиях FokI генотип VDR ассоциировался с низкими значениями МПКТ. Так, у мексиканок в постменопаузе при ff генотипе показатели МПКТ были ниже, чем при FF генотипе [45]. Но при исследованиях, проведенных в Японии, Северной Америке и Италии, взаимосвязи FokI генотипа VDR с МПКТ выявлено не было [35,46,47]. Y. Zhang с соавт. при обследовании 110 китайок с ОА кистей, коленных и тазобедренных суставов не выявили значимых ассоциаций FokI ПДРФ генотипов с МПКТ [23]. Вместе с тем, комбинация FF генотипа гена VDR с ПДРФ генотипами (PvuII и XbaI) гена эстрогенового ре-

цептора (ESR) определяла более низкие значения МПКТ в шейке бедренной кости [48].

Различные результаты исследований гена VDR, полученные при изучении связи ОА и МПКТ с аллельным полиморфизмом этого гена, можно объяснить прежде всего тем, что ОА является мультифакториальным заболеванием, при котором маловероятно, что один или несколько доминантных генов могут быть ответственными за большую часть фенотипической изменчивости ОА или МПКТ. С другой стороны, если в формировании изучаемого фенотипа участвуют многие гены, то эффект изучаемых аллелей может зависеть либо от влияния аллелей других локусов, либо от различных средовых факторов, которые трудно контролировать.

Ген рецептора эстрогенов

Известно, что половые гормоны играют важную роль в костном обмене и в поддержании костной массы. Недостаточность эстрогенов приводит к потере костной массы у женщин в постменопаузе. Альтернативные отношения между ОП и ОА послужили поводом для предположения о том, что эстрогены могут играть определенную роль и в патогенезе ОА, тем более что существуют и некоторые эпидемиологические доказательства их участия в развитии ОА. Они включают большую частоту ОА у женщин, рост заболеваемости после наступления менопаузы или гинекологических операций, ассоциацию генерализованного ОА с зависящими от эндогенных половых гормонов признаками, включая повышенную массу кости и ожирение. Высокая масса кости у постменопаузальных женщин частично определяется предшествующим длительным воздействием избытка эстрогенов [49]. Постменопаузальные женщины с ОА коленных или тазобедренных суставов и генерализованным ОА имеют увеличенную МПКТ, которая не связана ни с избыточным весом [4], ни с относительно медленной потерей кости [3]; более того, высокая МПКТ может наблюдаться у них и в пременопаузе. Увеличение костной массы, возникающее под влиянием избытка эстрогенов, создает, по-видимому, дополнительную механическую нагрузку на хрящ во время силового воздействия на сустав [50].

Взаимосвязь половых гормонов и ОА была подтверждена и в больших когортных исследованиях, показавших, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) вызывает большее, чем ожидалось, снижение частоты рентгенологически подтвержденного ОА коленных и тазобедренных суставов, даже с поправкой на индекс массы тела [51,52,53].

Обнаружение рецепторов эстрогенов (ER) на остеобластах и остеокластах, а также выявление связи между наличием инактивирующих мутаций в гене ER и низкими значениями костной массы послужили толчком для исследования аллельных ассоциаций этого гена не только с МПКТ, но и ОА.

P. Wolter с соавт. в 1985 г. определили, что ген рецептора эстрогена (ESR) находится на 6-й хромосоме [54]. В *situ* гибридизации J.R. Gosden с соавт. предположили, что ген расположен на этой хромосоме в 24-27 сегментах [55], однако наиболее точно местонахождение ESR, а именно в 6q25.1, определил L.P. Menasce с соавт. в 1993 г. [56]. Длина ER 140 КБ, он содержит 8 экзонов и 8 интронов [57].

При изучении гена, синтезирующего рецептор эстрогена, были идентифицированы два полиморфизма длины рестриктивных фрагментов, определяемых эндонуклеазами PvuII и XbaI, которые разрезают молекулу ДНК в 1-м интроне гена ESR. Отсутствие сайтов рестрикции обозначают (P и X), а наличие сайтов рестрикции - (p и x) соответственно.

При исследовании ассоциации PvuII и XbaI полиморфизмов гена ESR с ОА результаты оказались весьма противоречивыми. T. Ushiyama с соавт. [58] исследовали взаимосвязь PvuII и XbaI полиморфизмов гена ESR у 65 японок с генерализованным ОА, группу контроля составили 318 здоровых женщин. В результате проведенных исследований было показано, что комбинированный PpXx генотип может быть фактором риска развития генерализованного ОА (OR 1,86, $p = 0,039$). Ассоциация этого генотипа была более очевидна у молодых пациентов с тяжелым течением ОА. Аналогичные данные получил L.A. Rosner с соавт. [59]. Однако J. Loughlin с соавт. [60] при исследовании 740 пациентов

(371 больной с полной заменой тазобедренного или коленного суставов в связи с ОА и 369 лиц контрольной группы) не выявили ассоциации полиморфизмов гена ESR и ОА.

В работе A. Bergink и соавт. [61] была изучена взаимосвязь гена ESR с гонартрозом на выборке из 1483 больных обоих полов в возрасте 55 лет и старше. Стадия заболевания оценивалась по шкале Келлгрена-Лоуренса, остеофитоз - по 4-х балльной шкале (0-отсутствие остеофитов, 1-минимальные, 2-умеренные остеофиты, 3-большие остеофиты). Исследовались генотипы PvuII и XbaI гена ESR. Частоты комбинированных генотипов у мужчин и у женщин распределились следующим образом: rx (54%), PX (34%) и Pp (12%). Пациенты с ОА коленных суставов в среднем были на 3 года старше, чем лица в группе контроля, имели более высокие индекс массы тела и МПКТ в шейке бедра. У женщин с Pp генотипом менопауза наступала на 1 год раньше по сравнению с носителями других генотипов. Было показано, что частота генотипа Pp увеличивалась при нарастании стадии гонартроза, а частота rx, наоборот, снижалась. Таким образом, аллель Pp был связан с риском развития тяжелого гонартроза в более молодом возрасте и с остеофитозом у мужчин и женщин. Распределение частот аллелей, установленное в этом исследовании, было сходным с исследованием, проведенного в Англии [60]. В двух популяциях распределение частот аллелей Pp у женщин и Pp у мужчин было одинаковым. Наоборот, в японской выборке по данным T. Ushiyama с соавт. [58] генотип Pp встречался в 18% случаев в отличие от данных английских исследователей, где Pp генотип встречался в 34%. Pp аллель в японской популяции встречался в 23% в сравнении с исследованием A. Bergink и J. Loughlin, где Pp аллель встречался в 11-12% [60,61].

Ассоциация комбинации генов VDR и ESR и МПКТ была изучена ранее многими авторами при ОП [62,63]. M. Willing с соавт. [64] обнаружили межгенное взаимодействие исследуемых полиморфизмов генов VDR и ESR, суммарный эффект от которых влиял на МПКТ, при этом отдельно рассматриваемый полиморфизм гена VDR (BsmI) не обнаруживал никакой ассоциации с МПКТ. Было выявлено, что женщины с Pp генотипом по PvuII рестриктазному полиморфизму гена ESR и с bb генотипом по BsmI рестриктазному полиморфизму гена VDR имели очень высокие средние показатели МПКТ, тогда как у женщин с генотипом Ppbb эти показатели были достоверно ниже. Результаты этого исследования позволяют предполагать, что генетическая вариабельность гена ESR, сама по себе или в комбинации с аллельной вариабельностью гена VDR, влияет на МПКТ. Однако в работах других авторов, наоборот, описывалось снижение МПКТ [62, 63] при совместном влиянии этих генов. В исследовании J.G. Kim с соавт. [48] проводилось изучение влияния ПДРФ (PvuII и XbaI) гена ESR и ПДРФ (FokI) гена VDR на МПКТ у корейцев. Оказалось, что в поясничном отделе позвоночника при Pp генотипе МПКТ была на 7,5% ниже, чем при Pp генотипе, а в шейке бедренной кости при Pp генотипе МПКТ была на 4,8% ниже, чем при Pp генотипе. Не было выявлено различий МПКТ по FokI полиморфизму, но у носителей комбинации FF генотипа с генотипами PpXx или PpXx определялись более низкие значения МПКТ в треугольнике Варда. В других работах также было обнаружено снижения МПКТ в позвоночнике при PpXx генотипе [64].

J.B. Van Meurs с соавт. [65] при исследовании когорты из 2042 человек установили, что у женщин отмечался дозозависимый эффект rx аллелей ($p=0,003$) и снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (4,8% снижение МПКТ у гомозигот). Вероятно, генотипы гена ESR, предрасполагающие к низким или высоким значениям МПКТ, могут быть популяционно-специфическими для различных популяций.

Ген коллагена I типа

Главным белком костного матрикса, в том числе субхондральной кости, является коллаген I типа, состоящий из $\alpha 1$ и $\alpha 2$ полипептидных цепей, синтез которых детерминирован двумя соответствующими генами: COL1A1 и COL1A2. Показано, что мутации в этих генах обуславливают тяжелое наследственное заболевание - несовершенный остеогенез, характеризующийся множественными переломами, остеопенией и в ряде случаев ге-

нерализованным ОП. Гены, кодирующие COL1A1 и COL1A2, локализованы в хромосоме 17q21.31-q22.

К настоящему времени для гена COL1A2 известны три полиморфизма, выявляемых рестриктазами EcoRI, MspI и RsaI. В первом интроне этого гена имеется сайт SpI, связывающий фактор транскрипции, в котором возможна замена основания G на T; данный полиморфизм выявляется MscI рестриктазой. Отсутствие сайта рестрикции обозначили SS, у гетерозигот Ss только один аллель имеет сайт рестрикции, у гомозигот ss оба аллеля имеют такой сайт. В специально проведенном исследовании аллель - специфичной транскрипции аллелей S и s, определяемой по накоплению соответствующей РНК, было показано, что аллель s транскрибируется в 3 раза активнее, чем аллель S, т.е. существует выраженный полиморфизм по транскрипционной активности этих аллелей [44].

MspI полиморфизм изучался при ОП. Однако в последнее время, после обнаружения связи между увеличенной МПКТ и ОА, гены, детерминирующие плотность кости, могут рассматриваться как кандидатные гены подверженности к ОА.

Так, J. Loughlin с соавт. при изучении ассоциации комбинации генов COL1A1, VDR и ESR с ОА обследовали 371 больных ОА и 369 здоровых человек. Изучались 4 ПДРФ: по одному для генов VDR (BsmI) и COL1A1 (SpI) и 2 для гена ESR (PvuII и XbaI). В результате была выявлена ассоциация генотипа SpI гена COL1A1 с развитием ОА ($p = 0,017$) [60]. Однако в других работах не было выявлено взаимосвязи гена COL1A1 ни с ОА, ни с повышением МПКТ [66,67,68,69].

При исследовании 218 семей женщин с ОА (с тотальной заменой тазобедренного или коленного сустава) в Исландии не было обнаружено связи спондилоэпифизарной или других дисплазий суставов с мутациями в генах коллагена. В то же время для идентификации критического хромосомного сегмента, несущего кандидатный ген чувствительности к ОА, был проведен анализ сцепления с использованием большого числа высоко полиморфных микросателлитных маркеров на 4 и 16 хромосомах (в среднем плотность составила 1 маркер на каждые 4 сМ). Был выявлен участок, локализованный на расстоянии 28 сМ и 47 сМ от теломеры в сегменте 16q, который соответствовал критериям суггестивной связи (LOD score = 2,58; $p + 1/6 \times 10^{-4}$). Авторы

констатируют, что им удалось идентифицировать хромосомный сегмент (16q), в котором локализован кандидатный ген(ы) чувствительности к ОА тазобедренных суставов в Исландской популяции [70].

Таким образом, из обзора приведенных работ видно, что при ОА, особенно при поражении крупных суставов, чаще наблюдается повышенная МПКТ. Кроме того, при ОА крупных суставов наличие остеофитов не только значимо ассоциируется с увеличением МПКТ в центральных и периферических областях скелета, но, как отметили М.С. Nevitt с соавт. [10] при коксартрозе, коэффициент связи возрастает с увеличением размеров остеофитов. Приведенные данные поддерживают гипотезу участия увеличенной МПКТ в генезе ОА крупных суставов, основанной на биомеханических нарушениях. По предположению многих исследователей [20,21,13,22,23], высокая средняя МПКТ может ассоциироваться с более плотной и жесткой периапфизарной костью, являющейся важной составляющей ОА, что приводит к увеличению действия механической силы на хрящ во время нагрузки на сустав, повреждению хряща и увеличению риска развития ОА.

Известно, что ОА представляет собой мультифакториальное заболевание и его возникновение зависит, по-видимому, от целого набора генов, определяющих различные фенотипические проявления болезни, в частности МПКТ, поэтому гены, детерминирующие плотность кости, могут рассматриваться и как кандидатные гены подверженности к ОА. К ним относятся ген рецептора витамина D, ген рецептора эстрогена, гены коллагенов I и II типов. Недавно R.W.Keep с соавт., A.G.Uitterlinden с соавт. независимо друг от друга выявили ассоциацию гена VDR с ОА коленных суставов, а T.Ushiyama с соавт. получили доказательства связи гена ESR с генерализованным ОА. Было показано, что с аллельным полиморфизмом определенных генов связаны такие процессы, как образование остеофитов [36,29,37], сужение суставной щели и быстрое прогрессирование заболевания [42]. Вместе с тем, данные по генетическим маркерам при ОА неоднозначны.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение ассоциаций МПКТ и отдельных генетических маркеров с ОА, возможных причин такой связи, а также определение вклада генетических маркеров и МПКТ в клинический полиморфизм ОА.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Prevalence and impact of arthritis among women-United States, 1989-1991. JAMA, 1995, 273,1820-1821
- 2 Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T. et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. Arthr. Rheum., 1997, 40(4), 728-733
- 3 Burger H., van Daele P.L.A., Odding E. et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age; the Rotterdam study. Arthr. Rheum., 1996,39,81-86
- 4 Hannan M.T., Anderson J.J., Zhang Y. et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. Arthr. Rheum., 1993, 12,1671-1680
- 5 Hart D.J., Mootoosamy I., Doyle D.V., Spector T.D. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study. Ann. Rheum. Dis., 1994, 53(3),158-162
- 6 Lethbridge-Cejku M., Tobin J.D., Scott W.W. Jr. et al. Axial and hip bone mineral density and radiographic changes of osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Rheumatol., 1996, 23(11),1943-1947
- 7 Liu G., Peacock M., Eilam O. et al. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. Osteoporos Int., 1997, 7(6), 564-569
- 8 Miedany Y.M., Mehanna A.N., El Baddini M.A. Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. Joint Bone Spine, 2000;67(6):521-527
- 9 Naitou K., Kushida K., Takahashi M. et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with knee osteoarthritis compared with generalized osteoarthritis. Calcif. Tissue Int., 2000, 66,325-329
- 10 Nevitt M.C., Lane N.E., Scott J.C. et al.: Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. Arthr. Rheum., 1995, 38, 907-916
- 11 Pell N.F.A., Barrington N.A., Blumsohn A. et al. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 867-871
- 12 Sowers M., Lachance L., Jamadar D. et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. Arthr. Rheum.,1999,42,483-489
- 13 Stewart A., Black A.J., Robins S.P. et al. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. J. Rheumatol., 1999,26,622-626
- 14 Hochberg M.C., Lethbridge-Cejku M., Schott W.W. et al. Appendicular bone mass and osteoarthritis of the hands in women: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J. Rheumatol.,1994,21,1532-1536
- 15 Belmonte-Serrano M.A., Bloch D.A., Lane N.E. et al. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. J. Rheumatol.,1993, 20(6),1005-1013
- 16 Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of the knee. Orthop. Sci., 2002,7(1),19-25
- 17 Karvonen R.L., Miller P.R., Nelson D.A. et al. Periarthral osteoporosis in osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol., 1998,25(11),2187-2194
- 18 Hulet C., Sabatier J.P., Souquet D. et al. Distribution of bone mineral density at the proximal tibia in knee osteoarthritis. Calcif. Tissue Int., 2002,71(4),315-322
- 19 Wada M., Maezawa Y., Baba H. et al. Relationships among bone mineral densities, static alignment and dynamic load in patients

- with medial compartment knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, (Oxford), 2001, 40(5), 499-505
- 20 Fazzalari N.L., Parkinson I.H. Femoral trabecular bone of osteoarthritic and normal subjects in an age and sex matched group. *Osteoarthr. Cartilage*, 1998, 6, 377-382
 - 21 Goker B., Sumner D.R., Hurwitz D.E., Block J.A. Bone mineral density varies as a function of the rate of joint space narrowing in the hip. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(3), 735-738
 - 22 Reid I.R., Evans M.C., Ames R., Wattie D.J. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72, 1372-1374
 - 23 Zhang Y., Hannan M.T., Chaisson C.E. et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(4), 1032-1037
 - 24 Antoniadou L., MacGregor A.J., Matson M., Spector T.D. A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(7), 1450-1455
 - 25 Heliovaara M., Makela, Impivaara O. et al. Association of overweight, trauma and workload with coxarthrosis: a health survey of 7217 persons. *Acta Orthop. Scand.*, 1993, 64, 513-518
 - 26 Solomon L., Schnitzler C.M., Browett J.P. Osteoarthritis of the hip: the patient behind the disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 1982, 41, 118-125
 - 27 Tamai M., Yokouchi M., Komiya S. et al. Correlation between vitamin D receptor genotypes and bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 1997, 60, 229-232
 - 28 Seeman E., Hopper J.H., Bach L.A. et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *T. Engl. J. Med.*, 1989, 554-558
 - 29 Keen R.W., Hart D.J., Lanchbury J.S., Spector T.D. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(8), 1444-1449
 - 30 Uitterlinden A.G., Burger H., Pols X.A. et al. Large aggregate - grounded study of association of vitamin D polymorphisms of a gene of a receptor with density of mineral of a bone. *Collier of a Bone Pec.*, 1996, 11 (9), 1241-1248
 - 31 Uitterlinden A.G., Burger H. et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J. Clin. Invest.*, 1997, 15;100(2), 259-263
 - 32 Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцитриол: молекулярно-биологические и фармацевтические аспекты действия. *Остеопороз и остеопатия*, 1998, 3, 2-6
 - 33 Шварц Г.Я. Препараты витамина D. Лекарственные средства для лечения и профилактики остеопороза. М., (МИА), 2002, 212-264
 - 34 Мясоткин В.А., Беневоленская Л.И. Генетические аспекты остеопороза. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003, 110-113
 - 35 Arai H., Miyamoto K.I., Taketani Y. et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J. Bone Mineral Res.*, 1997, 12, 915 - 921
 - 36 Jones G., White C., Sambrook P. et al. Allelic variation in the vitamin D receptor, lifestyle factors and lumbar spinal degenerative disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 94-99
 - 37 Videman T., Leppävuori J., Kario J. et al. Intra-genic polymorphisms of the vitamin D receptor gene associated with intervertebral disc degeneration. *J. Spine*, 1998, 23, 2477-2485
 - 38 Huang J., Ushiyama T., Inoue K. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis of the hand, hip, and knee: a case-control study in Japan. *J. Rheumatol.*, (Oxford), 2000, 39(1), 79-84
 - 39 Tokita A., Matsumoto H., Morrison N.A. et al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 1001-1009
 - 40 Byers P.H. Molecular genetics of chondrodysplasias, including clues to development, structure, and function. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1994, 6, 345-350
 - 41 Rimo D.L. Molecular defects in the chondrodysplasias. *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 63, 106-110
 - 42 Uitterlinden A.G., Burger H., van Duijn C.M. et al. Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43(7), 1456-1464
 - 43 Baldwin C.T., Cupples L.A., Joost O. et al. Absence of linkage or association for osteoarthritis with the vitamin D receptor/type II collagen locus: the Framingham Osteoarthritis Study. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(1), 161-165
 - 44 Audi L., Carrascosa M.R. Genetic determinants of bone mass. *Hormone Res.*, 1999, 51, 105 - 123
 - 45 Gross C., Eccleshall T.R., Malloy O.J. et al. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican - American women. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 1850 - 1855
 - 46 Harris S.S., Eccleshall T.R., Gross C. et al. The vitamin D receptor start codon polymorphism (Fok I) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J. Bone Miner. Res.*, 1997, 12, 1043-1048
 - 47 Gennari L., Becherini L., Mansani R. et al. Fok I polymorphism at translation initiation site of the vitamin D receptor gene predicts bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Italian women. *J. Bone Miner. Res.*, 1999, 14, 1379-1386
 - 48 Kim J.G., Lim K.S., Kim E.K. et al. Association of vitamin D receptor and estrogen receptor gene polymorphisms with bone mass in postmenopausal Korean women. *Menopause*, 2001, 8(3), 222-228
 - 49 Kritz-Silverstein D.K., Barret-Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. *Am. J. Pub. Health.*, 1993, 83, 983-988
 - 50 Spector T.D., MacGregor A.J. Risk factors for osteoarthritis: genetics(1). *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12, Suppl A, 39-44
 - 51 Hannan M.T., Felson D.T., Anderson J.J. et al. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthr. Rheum.*, 1990, 33, 525-532
 - 52 Nevitt M.C., Cummings S.R., Lane N.E. et al. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 2073-2080
 - 53 Spector T.D., Nandra D., Hart D.J., Doyle C.V. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 432-434
 - 54 Walter P., Green S., Greene G. Cloning of the human estrogen receptor cDNA. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1985, 82, 7889-7893
 - 55 Gosden J.R., Middleton P.G., Rout D. Localization of the human estrogen receptor gene to chromosome 6q24-q27 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1986, 43, 218-220
 - 56 Menasce L. P., White G. R. M., Harrison C. J., Boyle J. M. Localization of the estrogen receptor gene to chromosome - 6q25.1. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1993, 12, 156-162
 - 57 Ponglikitmongkol M., Green S., Chambon P. Genomic organization of the human estrogen receptor gene. *EMBO J.*, 1988, 7, 3385-3388
 - 58 Ushiyama T., Ueyama H., Inoue K. et al. Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 1998, 25(1), 134-137
 - 59 Rosner L.A., Goldberg V.M., Moskowitz R.W. Estrogens and osteoarthritis. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1986, 213, 77-83
 - 60 Loughlin J., Sinsheimer J.S., Mustafa Z. et al. Association analysis of the vitamin D receptor gene, the type I collagen gene COL1A1, and the estrogen receptor gene in idiopathic osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(3), 779-784
 - 61 Bergink A.P., van Meurs J.B., Loughlin J. et al. Estrogen receptor alpha gene haplotype is associated with radiographic osteoarthritis of the knee in elderly men and women. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48(7), 1913-1922
 - 62 Morrison N.A., Yeoman R., Kelly P.J., Eisman J.A.

- Contribution of trans - acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*, 1992, 89, 6665 - 6669
- 63 Becherini L., Gennari L., Gonnelli S. et al. Estrogen receptor - alpha gene polymorphism and osteoporosis: A large scale study on postmenopausal women. *Bone*, 1998, 23 (5), suppl., 269
 - 64 Willing M., Sowers M., Aron D. et al. Bone mineral density and its change in white women: Estrogen and vitamin D receptor genotypes and its interaction. *J.Bone Miner.Res.*, 1998, 13, 695 - 705.
 - 65 van Meurs J.B., Schuit S.C., Weel A.E. et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 15, 12(14), 1745-1754
 - 66 Braga V., Sangalli A., Malerba G. et al. Relationship among VDR (BsmI and FokI), COL1A1, and CTR polymorphisms with bone mass, bone turnover markers, and sex hormones in men. *Calcif. Tissue Int.*, 2002, 70(6), 457-462
 - 67 Brown M.A., Haughton M.A., Grant S.F. et al. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen I alpha 1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, 16(4), 758-764
 - 68 Mann V., Ralston S.H. Meta-analysis of COL1A1 SspI polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. Abstracts First International Workshop on the Genetics of Bone Disease, Davos, Switzerland. *Calcif. Tissue Int.*, 2001, 67, 485
 - 69 Valimaki S., Tahtela R., Kainulainen K. et al. Relation of collagen type I alpha 1 (COL1A1) and vitamin D receptor genotypes to bone mass, turnover, and fractures in early postmenopausal women and to hip fractures in elderly people. PMID: 11204438 [PubMed - indexed for MEDLINE] 0953-6205 2001 Feb;12(1):48-56
 - 70 Ingvarsson T., Stefansson S.E., Gulcher J.R. et al. A large Icelandic family with early osteoarthritis of the hip associated with a susceptibility locus on chromosome 16p. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44(11), 2548-2555

Поступила 12.03.05