

Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование)

Крылов М.Ю., Никитинская О.А., Самаркина Е.Ю., Торопцова Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Михаил Юрьевич Крылов;
mekry@yandex.ru

Contact:
Mikhail Krylov;
mekry@yandex.ru

Поступила 21.02.17

Цель исследования – изучение влияния полиморфизмов генов *VDR* и *MCP-1* на эффективность 12-месячной терапии стронция ранелатом (СР) у женщин с постменопаузальным остеопорозом (ОП).

Материал и методы. В исследование включены 34 женщины в постменопаузе (средний возраст 65 ± 8 лет), у которых диагноз ОП был установлен при проведении обследования на рентгеновском денситометре QDR Hologic 4500W в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра. Генотипирование полиморфизмов генов *VDR* (BsmI) и *MCP-1* (-2518A/G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриктных фрагментов.

Результаты и обсуждение. Носители генотипов BB и Bb гена *VDR* имели статистически достоверно более низкий прирост минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника по сравнению с носителями гомозиготного рецессивного генотипа bb ($p=0,024$ и $p=0,022$ соответственно), генотипа bb и генотипа BB+Bb ($p=0,004$), а носители генотипа GA гена *MCP-1* имели статистически достоверно меньшее повышение МПК во всем проксимальном отделе бедра по сравнению с носителями гомозиготного генотипа AA ($0,2 \pm 2,5$ и $4,4 \pm 4,4\%$ соответственно; $p=0,004$) после 12 мес лечения СР.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипов BB и Bb гена *VDR*, а также генотипа GA гена *MCP-1* может отрицательно повлиять на эффективность СР у больных ОП. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования на более значительной выборке больных, включая пациентов с другими формами ОП.

Ключевые слова: стронция ранелат; остеопороз; постменопауза; полиморфизмы генов *VDR* и *MCP-1*; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Крылов МЮ, Никитинская ОА, Самаркина ЕЮ, Торопцова НВ. Стронция ранелат в лечении постменопаузального остеопороза: эффект влияния полиморфизмов генов рецептора витамина D и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 на минеральную плотность кости (пилотное исследование). Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):267–271.

STRONTIUM RANELATE IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: IMPACT OF VITAMIN D RECEPTOR AND MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 GENE POLYMORPHISMS ON BONE MINERAL DENSITY: A PILOT STUDY

Krylov M.Yu., Nikitinskaya O.A., Samarkina E.Yu., Toroptsova N.V.

Objective: to investigate the impact of *VDR* and *MCP-1* gene polymorphisms on the efficiency of 12-month therapy with strontium ranelate (SR) in women with postmenopausal osteoporosis (OP).

Subjects and methods. The investigation enrolled 34 postmenopausal women (mean age 65 ± 8 years), who was diagnosed with OP by lumbar spine and/or proximal femur examinations using a Hologic QDR 4500W X-ray bone densitometer. The gene polymorphisms of *VDR* (BsmI) and *MCP-1* (-2518A/G) were genotyped by polymerase chain reaction, followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results and discussion. The carriers of the BB and Bb genotypes of the *VDR* gene had a statistically significantly lower increase in the bone mineral density (BMD) of the lumbar spine than those of the homozygous recessive bb genotype ($p = 0.024$ and $p = 0.022$, respectively) and the bb genotype and the BB+Bb genotype ($p = 0.004$), and the carriers of the GA genotype of *MCP-1* gene had a statistically significantly lower increase in the BMD of the entire proximal femur than those of the homozygous AA genotype ($0.2 \pm 2.5\%$ and $4.4 \pm 4.4\%$, respectively; $p = 0.004$) at 12 months after SR treatment.

Conclusion. The findings may suggest that the BB and Bb genotypes of the *VDR* gene and the GA genotype of the *MCP-1* gene may negatively affect the efficacy of SR in patients with OP. However, additional studies on a larger sample of patients, including those with other forms of OP, are required to confirm this assumption.

Key words: strontium ranelate; osteoporosis; postmenopause; *VDR* and *MCP-1* gene polymorphisms; bone mineral density.

For reference: Krylov MYu, Nikitinskaya OA, Samarkina EYu, Toroptsova NV. Impact of vitamin D receptor and monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphisms on bone mineral density: A pilot study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):267–271 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-267-271>

Углубление современных знаний о механизмах ремоделирования костной ткани подтверждает участие воспалительных факторов в этих процессах. Эпидемиологические исследования показали повышенный риск развития остеопороза (ОП) при различных воспалительных заболеваниях. С ОП связаны иммунологические дисфункции, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, инфекция, обусловленная вирусом иммунодефицита человека, ревматоидный артрит, заболевания крови, миелома, воспалительные заболевания кишечника. Цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ6), при этих состояниях обычно имеют повышенные уровни, что может способствовать усилению костной резорбции.

Одной из важных проблем терапии ОП является выбор антиостеопоротического препарата, способного предотвратить появление новых низкоэнергетических переломов у конкретного больного. Поэтому в последнее время разрабатываются персонализированные подходы в лечении пациентов с ОП, позволяющие назначить наиболее эффективный препарат. Сегодня для лечения ОП применяются лекарственные средства, способные затормозить костную резорбцию (бисфосфонаты, деносумаб) или увеличить костеобразование (терапаратид). В то же время существует препарат с двойным механизмом действия – стронция ранелат (СР), который состоит из органического соединения (ранелиновой кислоты) и двух атомов нерадиоактивного стронция [1]. В эксперименте было показано, что преинкубация срезов кости крысы со СР вызывала дозозависимое торможение резорбтивной активности остеокластов. В ряде других исследований продемонстрировано, что достоверное снижение резорбции костной ткани происходит вследствие прямого или матрикс-зависимого подавления активности остеокластов и их дифференциации, что позволило отнести СР к антирезорбтивным препаратам. При этом СР стимулировал *in vitro* образование костной ткани, а также репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток. В результате баланс между образованием и разрушением костной ткани изменяется в сторону процессов образования кости.

Суммарный вклад генетических факторов в фенотипическую изменчивость минеральной плотности кости (МПК) составляет до 60–80% для отдельных отделов скелета [2]. Показана ассоциация значительного числа полиморфизмов различных генов с МПК, например, к ним относятся хорошо изученные полиморфизмы генов рецептора витамина D (*VDR*), коллагена I-го типа (*Col1A1*), рецептора эстрогена (*ER1*), трансформирующего фактора роста бета 1 (*TGF- β 1*) и др. [3–9]. К малоизученным генам, ассоциированным с остеогенезом, относятся полиморфизмы цитокиновых генов, одним из которых является ген *MCP-1*, кодирующий моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1).

Оценка эффективности того или иного препарата для лечения ОП проводится в ходе длительных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых доказываемся положительное действие препарата на группе больных. В то же время не у всех пациентов отмечается прирост МПК, что в свою очередь может приводить к возникновению у них переломов. Количество исследований, посвященных выявлению связи эффективности

лечения ОП с носительством той или иной аллели генов, оказывающих влияние на МПК и костный обмен, довольно ограничено. Так, например, при изучении сайта PubMed нам встретилась только одна работа, в которой изучалось влияние полиморфизмов генов, участвующих в процессах ремоделирования костной ткани, на динамику МПК на фоне лечения СР [10]. Нами была выдвинута гипотеза о возможной связи полиморфизмов гена *VDR*, как одного из важных регуляторов гомеостаза кальция и костного метаболизма, и гена *MCP-1*, как одного из возможных факторов остеогенеза, с динамикой МПК на фоне лечения СР.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния полиморфизмов генов *VDR* и *MCP-1* на эффективность 12-месячной терапии СР у женщин с постменопаузальным ОП.

Материал и методы

В исследование были включены 34 женщины в постменопаузе (средний возраст – 65 ± 8 лет), у которых диагноз ОП был установлен при проведении обследования на денситометре QDR Hologic 4500W на основании критериев Всемирной организации здравоохранения – снижения МПК в поясничном отделе позвоночника и/или проксимальном отделе бедра на 2,5 стандартного отклонения и более по Т-критерию. У всех больных были исключены заболевания и прием лекарственных препаратов, которые могли приводить к развитию вторичного ОП. Все пациентки подписали форму информированного согласия для участия в исследовании.

Оценка эффективности терапии СР в дозе 2 г/сут в течение 12 мес осуществлялась с помощью суррогатного критерия – динамики МПК в поясничном отделе позвоночника (МПК_{L1-IV}), в шейке бедренной кости (МПК_{ШБ}) и во всем бедре (МПК_{ВБ}). Динамика МПК считалась положительной при увеличении ее на 1% и более на фоне терапии. При снижении МПК на 1% и более результаты лечения расценивались как отрицательные, а динамика МПК в интервале от менее +1% до более -1% – как стабильное состояние.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизмов длин рестриктных фрагментов. В качестве праймеров для полиморфизма BsmI гена *VDR* использовали синтетические олигонуклеотиды, согласно работе N.A. Morrison и соавт. [11]: 5'-CAACCAAGACTACAAG-TACCGCGTCAGTGA-3' – прямой и 5'-AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG-3' – обратный праймеры. Продукт амплификации подвергался гидролизу эндонуклеазой Pst I с последующим разделением фрагментов в электрофорезе.

Для полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP-1* в качестве прямого праймера использовали 5'-CCGAGAT-GTTCCAGCACAG-3', обратного – 5'-CTGCTTTGCTTGTGCCTCTT-3' олигонуклеотиды, как описано в статье М.К. Salama и соавт. [12]. Продукт амплификации подвергался гидролизу эндонуклеазой PvuII с последующим разделением фрагментов в электрофорезе.

Все олигонуклеотиды были синтезированы в компании «Синтол» (Москва). Эндонуклеазы использовали в соответствии с рекомендациями компании-производителя («СибЭнзим», Новосибирск).

Статистические методы. Распределение частот генотипов и аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга, согласно методу χ^2 . Анализ изменения МПК позвоночника, шейки бедра и всего бедра был проведен с помощью t-критерия Стьюдента.

Различия в распределении средних показателей динамики МПК, измеренной до и после лечения, выраженные как $\Delta\%$, были определены с помощью t-критерия для независимых групп. Дисперсионный анализ наличия ассоциативной связи между $\Delta\%$ МПК и изученными полиморфизмами был проведен с помощью ANOVA one-way теста с поправкой на множественные сравнения. Все результаты представлены как среднее \pm стандартное отклонение (δ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты

Показатели МПК в различных отделах скелета до и после 12-месячного курса лечения СР представлены в табл. 1.

На фоне лечения лишь в области поясничного отдела позвоночника отмечался достоверный прирост МПК, который в среднем по группе составил 6,8%. В проксимальном отделе бедра положительная динамика МПК была незначительна (см. табл. 1).

Прирост МПК на 1% и более в позвоночнике и во всем проксимальном отделе бедра был отмечен у 19 пациентов, а в шейке бедренной кости – у 15 человек, получивших 12-месячное лечение СР. В табл. 2 представлена динамика МПК в зависимости от носительства полиморфизмов BsmI гена VDR и (-2518A/G) гена MCP-1.

Параметрический корреляционный анализ Пирсона показал статистически достоверную положительную корреляцию между полиморфизмом BsmI гена VDR и динамикой МПК_{L-IV} ($r=0,35$; $p=0,044$). Выявлены положительные корреляции между полиморфизмом гена MCP-1 и динамикой МПК_{ВБ} ($r=0,50$; $p=0,005$) и МПК_{ШБ}, хотя в последнем случае корреляция не достигала уровня значимости ($r=0,31$; $p=0,08$).

Дисперсионный анализ показал статистически достоверную связь полиморфизма BsmI гена VDR с $\Delta\%$ МПК_{L-IV} ($p=0,013$) и полиморфизма (-2518A/G) гена MCP-1 с $\Delta\%$ МПК_{ВБ} ($p=0,011$) на фоне терапии СР.

Носители генотипов BB и Bb (табл. 3) имели статистически достоверно более низкий средний прирост МПК_{L-IV} по сравнению с но-

сителями гомозиготного рецессивного bb-генотипа ($p=0,024$ и $p=0,022$ соответственно) и bb vs (BB+Bb; $p=0,004$). Таким образом, носительство доминантной аллели В генотипов (BB и Bb) ассоциировано с уменьшением эффекта СР более чем в 2 раза в области поясничного отдела позвоночника по сравнению с пациентами без этой аллели (генотип bb). В проксимальном отделе бедра также отмечался менее высокий прирост МПК, однако эти различия не достигли статистической значимости.

Нами обнаружена связь полиморфизма (-2518A/G) гена MCP-1 с ответом на терапию СР в области проксимального отдела бедра (см. табл. 3). Так, носители генотипа GA имели статистически достоверно меньшее увеличение МПК_{ВБ} после 12-месячного лечения СР по сравнению с носителями гомозиготного генотипа AA ($0,2 \pm 2,5$ и $4,4 \pm 4,4\%$; $p=0,004$). Таким образом, носительство одной дозы мутантной аллели G (генотип GA) ассоциировано с более чем 20-кратным снижением эффективности лечения СР, оцененного с помощью измерения МПК в проксимальном отделе бедра, по сравнению с его отсутствием. Носители генотипа AA имели также близкий

Таблица 1 МПК у женщин с ОП до и после лечения СР (n=34), М \pm δ

Характеристики	Исходно, г/см ²	После лечения, г/см ²	$\Delta\%$	p
МПК _{L-IV}	0,728 \pm 0,104	0,781 \pm 0,113	6,8 \pm 5,3	0,039
МПК _{ШБ}	0,610 \pm 0,088	0,621 \pm 0,087	2,2 \pm 6,6	0,601
МПК _{ВБ}	0,719 \pm 0,107	0,738 \pm 0,108	3,0 \pm 4,3	0,460

Таблица 2 Динамика МПК в различных отделах скелета у больных, получивших 12-месячный курс терапии СР, в зависимости от генотипов генов VDR и MCP-1

Полиморфизмы генов	Δ МПК _{L-IV}		Δ МПК _{ШБ}		Δ МПК _{ВБ}	
	$\geq +1\%$	$\leq -1\%$	$\geq +1\%$	$\leq -1\%$	$\geq +1\%$	$\leq -1\%$
<i>VDR</i> (BsmI):						
BB	4	1	2	3	5	2
Bb	6	1	2	3	6	4
bb	9	0	11	2	10	3
<i>MCP-1</i> (-2518A/G):						
AA	14	0	12	4	14	2
GA	5	2	3	4	5	7
GG	0	0	0	0	0	0

Таблица 3 Динамика МПК в зависимости от носительства полиморфизмов генов VDR и MCP-1 на фоне 12-месячной терапии СР, %, М \pm δ

$\Delta\%$ МПК	Генотип			p
	<i>VDR</i> (BsmI)			
	BB (n=8)	Bb (n=13)	bb (n=13)	
L-IV	4,2 \pm 4,6*	4,3 \pm 4,1**	9,2 \pm 4,5	*0,024, **0,022
ШБ	1,3 \pm 3,6	2,3 \pm 4,0	4,6 \pm 9,6	Нд
ВБ	2,1 \pm 3,2	1,7 \pm 3,3	4,4 \pm 5,5	Нд
	<i>MCP-1</i> (-2518A/G)			
	AA (n=21)	GA (n=13)	GG	
L-IV	7,0 \pm 3,7	4,2 \pm 6,1	–	0,052
ШБ	4,0 \pm 7,6	0,9 \pm 3,9	–	Нд
ВБ	4,4 \pm 4,4	0,2 \pm 2,5	–	0,004

Примечание. Нд – различия не достоверны.

к достоверному более высокий прирост МПК_{L1-IV} ($p=0,052$), а в области шейки бедра динамика МПК на фоне 12-месячной терапии СР не имела достоверных отличий от изменения этого показателя у носителей генотипа GA. В нашей выборке не встретилось ни одного носителя генотипа GG.

Обсуждение

К настоящему времени полногеномные исследования, проведенные в разных популяциях, выявили более 56 генетических локусов, ассоциированных с низкой МПК, 14 из которых ассоциированы также с переломами [13]. Многие из них связаны с регуляцией костного минерального гомеостаза [14]. Полагают, что в ближайшее время однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), расположенные в этих локусах, могут быть использованы для скрининга риска развития ОП в качестве биомаркеров и прогнозирования эффективности фармакологической терапии у генетически подверженных ОП лиц.

В ряде работ была выявлена ассоциация генетических маркеров с ответом на лечение бисфосфонатами. Так, в исследовании M. Creatsa и соавт. [15] показана связь полиморфизма BsmI гена *VDR* с эффективностью лечения ОП азотсодержащим бисфосфонатом алендронатом у женщин в постменопаузе. Носители аллели b полиморфизма BsmI гена *VDR* характеризовались положительным ответом на лечение алендронатом, а негативный ответ был выявлен у носителей генотипа BB. При лечении терипаратидом такая ассоциация обнаружена не была [15]. В статье S. Palomba и соавт. [16] показано влияние генотипов BsmI гена *VDR* на эффективность антирезорбтивных препаратов, особенно если они использовались в комбинации. Вариации в терапевтическом ответе могут отражать также и комплексные генетические факторы.

Еще одна работа, выполненная на популяции Южной Италии, не выявила ассоциации полиморфизмов BsmI и FokI гена *VDR* с ответом на терапию СР, в то время как у женщин с постменопаузальным ОП была установлена связь генотипа TT полиморфизма FokI гена *VDR* с ответом на лечение бисфосфонатами [10].

Влияние полиморфизма *VDR* на эффективность простого бисфосфоната – этидроната – показано в работе J. Marc и соавт. [17], однако его результаты были противоположны данным, полученным в работе M. Creatsa и соавт. [15]. В последней работе авторы продемонстрировали более выраженный ответ на терапию этидронатом у больных ОП с BB-генотипом гена *VDR* по сравнению с носителями bb-генотипа.

Недавние исследования роли белка MCP-1 в остеогенезе показали, что активация в эксперименте клеток – предшественников остеокластов белками RANKL и M-CSF-1 приводит к усилению экспрессии генов *MCP-1* и *RANTES* [18]. Их белковые продукты связываются с белком Darc (Duffy antigen receptor for chemokines), являющимся неспецифическим рецептором для многих цитокинов, таких как ИЛ8, MCP-1, RANTES, TARC и GRO. Было установлено, что при стимулировании экспрессии гена *MCP-1* с помощью M-CSF, в отсутствие сигнала RANKL, происходит индукция формирования из моноцитов, многоядерных клеток, позитивных по тарtrat-резистентной кислой фосфатазе, которые далее

дифференцируются в остеокласты, не экспрессирующие катепсин K, вследствие чего у них отсутствует способность резорбировать костную ткань [1].

При изучении генетической природы уровня белка MCP-1 в крови R. Schnable [19] показал на трех независимых когортах его сильную ассоциацию с полиморфизмом Arg42Gly гена *Darc*. Этот ген кодирует эритроцитарный рецептор антигена Duffy для хемокинов, известный как резервуар провоспалительных цитокинов. Недавнее исследование продемонстрировало связь между полиморфизмами генов *MCP-1* и *CCR2* и предрасположенностью к ОП и остеопении у женщин в постменопаузе [20].

Проведенный нами поиск в отечественной и зарубежной литературе не позволил найти данные относительно влияния полиморфизмов гена *MCP-1* на изменение МПК при использовании какой-либо антиостеопоротической терапии, а влияние отдельных полиморфизмов гена *VDR* различалось в зависимости от применявшегося в исследовании препарата (простого или азотсодержащего бисфосфоната).

Механизм действия СР полностью не ясен, можно предположить, что он также связан с модифицирующим действием различных генных полиморфизмов на костную ткань.

Мы провели пилотное исследование по оценке эффективности терапии СР в зависимости от носительства отдельных полиморфизмов двух генов – *VDR* и *MCP-1* – у женщин с постменопаузальным ОП. Впервые было продемонстрировано, что носительство рецессивного генотипа bb гена *VDR* приводило к достоверно большему приросту МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с носительством доминантной аллели этого гена. Мы не выявили статистически значимой связи между генотипом bb и динамикой МПК в проксимальном отделе бедра, хотя и в этой области скелета также отмечался более высокий процент увеличения костной плотности по сравнению с генотипами BB и Bb. В то же время обнаружена связь полиморфизма (-2518A/G) гена *MCP-1* с влиянием СР на МПК проксимального отдела бедра. Так, носители гомозиготного генотипа AA имели статистически достоверно большую позитивную динамику МПК_{Bb} после 12-месячного лечения СР по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа GA ($4,4 \pm 4,4$ и $0,2 \pm 2,5\%$ соответственно; $p=0,004$). Нами была предпринята попытка выявить больных с положительной динамикой МПК в зависимости от сочетанного носительства полиморфизмов обоих генов, однако полученные группы пациентов оказались очень малочисленными и полноценный анализ провести не представилось возможным.

Наше пилотное исследование является первым шагом на пути персонализированного подхода к лечению больных ОП. Вероятно, в будущем результаты таких работ позволят определять еще до начала терапии так называемых «слабых ответивших» и не рекомендовать им тот или иной антиостеопоротический препарат. Это особенно актуально при применении СР, так как на сегодняшний день он имеет ряд ограничений для использования, а генетическое тестирование позволит выявить больных, у которых польза от лечения данным препаратом будет превышать возможные риски, связанные с его назначением. В качестве генов-кандидатов для прогнозирования

эффективности СР могут рассматриваться полиморфизмы BsmI гена рецептора витамина D, фармакогенетический эффект которого для бисфосфонатов был уже изучен, и генотип (-2518GA) гена *MCP-1*.

Наши данные имеют ряд ограничений, связанных с небольшой величиной изученной выборки. В настоящее исследование были включены только женщины, страдавшие постменопаузальным ОП. Поэтому необходимо подтверждение наших данных на более значительной выборке больных, включая пациентов с другими формами ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*. 2003 Feb;39(2):89-101. doi: 10.1358/dot.2003.39.2.799416
2. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 1999;20:788-804. doi: 10.1210/edrv.20.6.0384
3. Sainz J, van Tomout JM, Loro MI, et al. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med*. 1997;337:77-82. doi: 10.1056/NEJM199707103370202
4. Тагиева АН, Сметник ВП, Сухих ГТ и др. Изучение роли генов рецептора витамина D (VDR), альфа рецептора эстрогена (ER α) и альфа 1 цепи коллагена первого типа (Col1A1) в заболеваемости постменопаузальным остеопорозом. *Медицинская генетика*. 2005;4(2):90-5 [Tagieva AN, Smetnik VP, Sukhikh GT, et al. A study of the role of the genes of the vitamin D receptor (VDR), the alpha receptor of estrogen (ER α) and the alpha 1 chain of collagen type 1 (Col1A1) in the incidence of postmenopausal osteoporosis. *Meditsinskaya Genetika*. 2005;4(2):90-5 (In Russ.)].
5. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al. Relation of alleles of the collagen type I alpha I gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1998;338:1016-21. doi: 10.1056/NEJM199804093381502
6. Mizunuma H, Hosoi T, Okano Y, et al. Estrogen receptor gene polymorphism and bone mineral density at the lumbar spine of pre- and postmenopausal women. *Bone*. 1997;21:379-83. doi: 10.1016/S8756-3282(97)00178-6
7. Крылов МЮ, Греченко АВ, Самаркина ЕЮ и др. Ассоциация минеральной плотности костной ткани с полиморфизмами гена альфа рецептора эстрогена (ERS α) при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(1):8-11 [Krylov MY, Grechenko AV, Samarkina EY, et al. Mineral bone density association with estrogen alpha receptor gene (ERS α) polymorphisms at postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):8-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-548
8. Langdahl DL, Knudsen JY, Jensen HK, et al. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*. 1997;(20):289-94. doi: 10.1016/S8756-3282(96)00363-8
9. Крылов МЮ, Маслова КА, Короткова ТА и др. Полиморфизм гена трансформирующего фактора роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология*. 2009;43(1):18-23 [Krylov MY, Maslova KA, Kороткова TA, et al. Transforming growth factor α 1 gene polymorphism in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):18-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-137
10. Conti V, Russomanno G, Corbi G, et al. A polymorphism at the translation start site of the vitamin D receptor gene is associated with the response to anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women from southern Italy. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 10;16(3):5452-66. doi: 10.3390/ijms16035452
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284-7. doi: 10.1038/367284a0
12. Salama MK, Sabry D, Al-Ghusein MA, et al. Molecular detection of monocyte chemoattractant protein-1 polymorphism in spontaneous bacterial patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep7;20(33):11793-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11793
13. Estrada K, Stykarsdottir U, Evangelou E, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet*. 2012;44(5):491-501. doi: 10.1038/ng.2249
14. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010;31(5):629-62. doi: 10.1210/er.2009-0044
15. Creatsa M, Pliatsika P, Kaparos G, et al. The effect of vitamin D receptor BsmI genotype on the response to osteoporosis treatment in postmenopausal women: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Oct;37(10):1415-22. doi: 10.1097/FPC.Ob013e328354455c
16. Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporosis Int*. 2005;16:943-52. doi: 10.1007/s00198-004-1800-5
17. Marc J, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 1999;10:303-6. doi: 10.1007/s001980050231
18. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, et al. Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May;180(5):1115-20. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70603-4
19. Schnabel RB. Duffy antigen receptor for chemokines (Darc) polymorphism regulated circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 and other inflammatory mediators. *Blood*. 2010;115(26):5289-99. doi: 10.1182/blood-2009-05-221382
20. Eraltan H, Cacina C, Kahraman OT, et al. MCP-1 and CCR2 gene variants and the risk for osteoporosis and osteopenia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Apr;16(4):229-33. doi: 10.1089/gtmb.2011.0216

Прозрачность исследования

Работа была поддержана грантом общественной организации «Российская ассоциация по остеопорозу». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.