

ПОЛИМОРФИЗМ SP1 ГЕНА COL1A1 И РИСК РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел. +38-095-578-72-27;
e-mail: mea095@yandex.ru*

При обследовании 483 женщин в постменопаузе установлено, что с различной степенью достоверности защитным эффектом для развития остеопоротических изменений поясничных позвонков L1-L4, костей дистального отдела предплечья, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шейки бедра, является наличие генотипа GG и аллеля G полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1. Предикторами постменопаузального остеопороза в различных участках скелета являются генотип GT и аллель T вышеуказанного полиморфизма. Полученные данные могут быть использованы для выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген COL1A1, полиморфизм Sp1, женщины, постменопауза, остеопороз.

E. A. MAYLYAN

COL1A1 GENE SP1 POLYMORPHISM AND OSTEOPOROSIS RISK IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

*Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology Donetsk National Medical University named after M. Gorky, 283003, Donetsk, Illich Ave., 16; tel. +38-095-578-72-27;
e-mail: mea095@yandex.ru*

483 postmenopausal women took part in survey. It was established that GG genotype and G allele of COL1A1 gene 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] polymorphism provide protective effect for osteoporotic changes development at L1-L4 lumbar vertebrae, forearm distal department, left and right femurs proximal departments, including femoral neck. GT genotype and T allele of above-stated polymorphism are postmenopausal osteoporosis predictors in various sites of skeleton. The obtained data can be used for detection of predisposition to osteoporosis development at postmenopausal women and treatment-and-prophylactic actions efficiency rising.

Keywords: COL1A1 gene, Sp1 polymorphism, women, postmenopause, osteoporosis.

Введение

Остеопороз – широко распространенное системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению риска переломов [13]. Остеопороз является одной из основных причин ухудшения качества жизни, заболеваемости и смертности среди женщин в постменопаузальном возрасте. На риск развития постменопаузального остеопороза влияет ряд факторов, среди которых генетический относится к наиболее значимым. До 90 % случаев остеопороза генетически детерминировано [13].

Одним из генов-кандидатов остеопороза является ген COL1A1, который кодирует 1-альфа цепь коллагена I типа. Мутации данного гена могут влиять на структурно-функциональные характеристики самого распространенного протеина костного матрикса и способствовать развитию остеопороза. Одним из наиболее изученных однонуклеотидных

полиморфизмов в этом гене является rs1800012, который представляет собой замену нуклеотидов гуанина на тимин (G/T) в сайте связывания с транскрипционным фактором Sp1 в первом интроне гена COL1A1.

Выполненные в различных странах исследования демонстрируют противоречивость полученных результатов о значении полиморфизма Sp1 гена COL1A1 в развитии постменопаузального остеопороза. В большинстве выполненных к настоящему времени работ отмечается влияние вышеуказанного полиморфизма на показатели минеральной плотности костной ткани, риск развития остеопороза и/или возникновения низкоэнергетических переломов [8]. В других же работах вышеуказанная роль полиморфизма Sp1 гена COL1A1 подтверждения не нашла [6, 10]. В странах СНГ внимание данной проблеме уделено недостаточно, а имеющиеся единичные публикации [1, 4] не позволяют сделать достаточно обоснованные выводы. Кроме того, комплексных исследований, посвященных изучению связи полиморфизма Sp1

гена COL1A1 с риском развития остеопороза и остеопении в различных участках скелета, в том числе по данным центральной и периферической остеоденситометрии, у женщин в постменопаузальном возрасте не выполнялось.

Цель исследования – изучить ассоциации генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 с развитием остеопороза и остеопении в зоне поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей и дистального отдела предплечья недоминантной руки у женщин в постменопаузальном возрасте.

Материалы и методы исследования

Обследовано 483 женщины в постменопаузе. Возраст женщин составил $61,0 \pm 0,50$ года (от 38 до 87 лет), а длительность постменопаузы – $12,0 \pm 0,49$ года (от 1 до 40 лет). Обследованные лица не принимали заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, глюкокортикоидных препаратов. При отборе женщин в исследование исключались пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Исследование костной ткани осуществлялось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при помощи денситометров «Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Остеоденситометрия выполнялась в зоне поясничных позвонков L1-L4 ($n=483$), проксимальных отделов левой ($n=480$) и правой ($n=303$) бедренной кости, шейки левого ($n=384$) и правого ($n=303$) бедра, а также дистального отдела костей предплечья недоминантной руки ($n=96$). Для изучения ассоциаций генотипов и аллелей Sp1 полиморфизма гена COL1A1 с патологией костной ткани дифференцированно по каждой зоне выполнения остеоденситометрии все женщины делились на 3 группы исходя из значений Т-критерия – с остеопорозом (группа 1), с остеопенией (группа 2) и здоровые (группа 3). Нормальными считались показатели Т-критерия до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы. Более низкие значения Т-критерия соответствовали остеопении (ниже -1 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозу (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Выделение ДНК и детекцию полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 осуществляли с помощью соответствующих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ) методом ПЦР в режиме реального времени. Учет реак-

ции производился на амплификаторе детектирующем ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, РФ).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ «MedStat» и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft, Inc.). Достоверность различий в распределении генотипов и аллелей между группами оценивалась при помощи χ^2 (таблицы сопряженности $k \times m$) и методом углового преобразования Фишера с учетом поправки Йейтса. Соответствие распределения данных закону Hardy – Weinberg [11] оценивали с помощью критерия χ^2 . Степень ассоциации генотипа и аллелей с остеопенией и остеопорозом рассчитывали по величине отношения шансов (OR) с учетом 95 % доверительного интервала (95 % CI). Статистически значимыми отличия считались при $P < 0,05$.

Результаты исследования

Проведенные исследования показали, что в общей группе обследованных женщин генотипы GG, GT и TT полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 регистрировались в 324 (67,1 %), 144 (29,8 %) и 15 (3,1 %) случаях соответственно. При этом частота аллеля G составила 0,82, а аллеля Т – 0,18. Установленное распределение генотипов в общей группе обследованных соответствовало закону Hardy – Weinberg ($\chi^2=0,04$; $P=0,84$). Анализ же результатов молекулярно-генетического анализа в выделенных группах женщин по зонам выполнения денситометрии показал, что здоровые женщины и пациенты с остеопорозом и остеопенией существенно ($P=0,024$ – $P<0,001$) различались между собой как по частоте изученных генотипов, так и аллелей вышеуказанного полиморфизма (табл. 1, 2, 3). Исключение составила лишь несколько не достигающая достоверности тенденция к различиям ($\chi^2=8,18$; $P=0,085$) в распределении генотипов между тремя группами женщин в зависимости от состояния костей дистального отдела предплечья (табл. 1).

Установлено, что патологические изменения поясничных позвонков L1-L4 имели ассоциации с генотипами GG и GT, а также с аллелями G и Т полиморфизма Sp1 гена COL1A1. По сравнению со здоровыми лицами в объединенной группе женщин с остеопорозом и остеопенией на уровне поясничных позвонков значительно реже регистрировались генотип GG (OR=0,43; 95 % CI 0,28–0,65; $P<0,001$) и аллель G (OR=0,46; 95 % CI 0,32–0,67; $P<0,001$). В то же время у них была повышена выявляемость генотипа GT (OR=2,06; 95 % CI 1,35–3,16; $P=0,001$) и аллеля Т (OR=2,17; 95 % CI 1,49–3,14; $P<0,001$), а также несколько не достигающая статистической значимости тенденция к увеличению частоты генотипа TT (OR=4,21; 95 % CI 0,94–18,90; $P=0,077$).

При изучении влияния полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 на показатели

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне поясничных позвонков L1-L4 и дистального отдела предплечья

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 среди женщин:			P (χ2)
	с остеопорозом	с остеопенией	здоровых	
на уровне поясничных позвонков L1-L4, n=483				
GG, n (%)	73 (58,4)	106 (61,6)	145 (77,9)	0,001 (17,86)
GT, n (%)	47 (37,6)	58 (33,7)	39 (21,0)	
TT, n (%)	5 (4,0)	8 (4,7)	2 (1,1)	
G, n (%)	193 (77,2)	270 (78,5)	329 (88,4)	<0,001 (17,22)
T, n (%)	57 (22,8)	74 (21,5)	43 (11,6)	
на уровне дистального отдела предплечья, n=96				
GG, n (%)	21 (65,6)	34 (89,5)	20 (76,9)	0,085 (8,18)
GT, n (%)	9 (28,1)	4 (10,5)	6 (23,1)	
TT, n (%)	2 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
G, n (%)	51 (79,7)	72 (94,7)	46 (88,5)	0,024 (7,48)
T, n (%)	13 (20,3)	4 (5,3)	6 (11,5)	

костной ткани предплечья установлено, что среди женщин, имеющих остеопороз, по сравнению с остальными реже встречались носители аллеля G (OR=0,33; 95 % CI 0,14–0,81; P=0,03), и, наоборот, чаще лица с аллелем T (OR=3,01; 95 % CI 1,24–7,31; P=0,03). При этом частота гомозигот GG среди пациентов с остеопорозом на уровне дистального отдела предплечья характеризовалась близкой к достоверности тенденцией к снижению (OR=0,35; 95 % CI 0,13–0,96; P=0,078).

Полиморфизм 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 имел ассоциации также и с изменениями проксимального отдела левого бедра. Генотип GG значительно реже по сравнению со здоровыми женщинами встречался у пациентов с остеопорозом и остеопенией как на уровне всего прокси-

мального отдела бедра (соответственно OR=0,23; 95 % CI 0,12–0,44; P<0,001 и OR=0,37; 95 % CI 0,24–0,56; P<0,001), так и шейки левого бедра (соответственно OR=0,24; 95 % CI 0,12–0,50; P<0,001 и OR=0,47; 95 % CI 0,29–0,76; P=0,003). В отличие от генотипа GG сочетание аллелей GT регистрировалось чаще при остеопорозе и остеопении на уровне всего проксимального отдела бедра в 3,01 (OR=3,01; 95 % CI 1,53–5,90; P=0,004) и 2,52 (OR=2,52; 95 % CI 1,64–3,86; P<0,001) раза соответственно, а в зоне шейки левого бедра – в 3,76 (OR=3,76; 95 % CI 1,82–7,76; P<0,001) и 1,94 (OR=1,94; 95 % CI 1,18–3,20; P=0,013) раза соответственно. Следует отметить, что женщины

Таблица 2

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела левого бедра и шейки левого бедра

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 среди женщин:			P (χ ²)
	с остеопорозом	с остеопенией	здоровых	
на уровне всего проксимального отдела левого бедра, n=480				
GG, n (%)	20 (45,3)	111 (57,5)	191 (78,6)	<0,001 (38,54)
GT, n (%)	19 (43,2)	75 (38,9)	49 (20,2)	
TT, n (%)	5 (11,3)	7 (3,6)	3 (1,2)	
G, n (%)	59 (67,0)	297 (76,9)	431 (88,7)	<0,001 (34,70)
T, n (%)	29 (33,0)	89 (23,1)	55 (11,3)	
на уровне шейки левого бедра, n=384				
GG, n (%)	19 (44,2)	126 (60,6)	102 (76,7)	0,001 (18,25)
GT, n (%)	22 (51,2)	73 (35,1)	29 (21,8)	
TT, n (%)	2 (4,6)	9 (4,3)	2 (1,5)	
G, n (%)	60 (69,8)	325 (78,1)	233 (87,6)	<0,001 (16,31)
T, n (%)	26 (30,2)	91 (21,9)	33 (12,4)	

с остеопорозом в зоне всего проксимального отдела левого бедра по сравнению с контрольной группой также значительно чаще имели и гомозиготу ТТ (OR=10,26; 95 % CI 2,36–44,64; P=0,013).

Анализ распределения аллелей полиморфизма Sp1 гена COL1A1 в выделенных группах показал, что наличие остеопороза проксимального отдела левого бедра и шейки левого бедра характеризовалось увеличением частоты встречаемости аллеля Т (OR=3,85; 95 % CI 2,28–6,52; P<0,001 и OR=3,06; 95 % CI 1,70–5,50; P<0,001 соответственно). Аналогично больным остеопорозом аллель Т чаще, чем среди здоровых, регистрировался и в группе пациентов с остеопенией в вышеуказанных зонах денситометрии (OR=2,35; 95 % CI 1,63–3,39; P<0,001 и OR=1,98; 95 % CI 1,28–3,05; P=0,002 соответственно).

(OR=0,38; 95 % CI 0,18–0,80; P=0,032 и OR=0,53; 95 % CI 0,35–0,81; P=0,004 соответственно) и повышением – аллеля Т (OR=2,65; 95 % CI 1,25–5,62; P=0,032 и OR=1,89; 95 % CI 1,24–2,89; P=0,004 соответственно).

Вышеописанный характер распределения генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в зависимости от состояния всего проксимального отдела правого бедра был свойственен и в отношении шейки правого бедра. По сравнению с контрольной группой среди пациентов с остеопорозом и остеопенией в зоне шейки правого бедра реже регистрировался генотип GG (OR=0,22; 95 % CI 0,10–0,48; P<0,001 и OR=0,49; 95 % CI 0,28–0,84; P=0,013 соответственно) и чаще – генотип GT (OR=4,10; 95 % CI 1,91–8,80; P<0,001 и OR=1,82; 95 % CI 1,04–3,20; P=0,049 соответственно). При остеопорозе и остеопении также со сни-

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в постменопаузальный период у здоровых женщин и у женщин с остеопенией и остеопорозом на уровне всего проксимального отдела правого бедра и шейки правого бедра

Генотипы и аллели	Частота генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 среди женщин:			P (χ ²)
	с остеопорозом	с остеопенией	здоровых	
на уровне всего проксимального отдела правого бедра, n=303				
GG, n (%)	8 (42,1)	73 (56,6)	112 (72,3)	0,012 (12,93)
GT, n (%)	10 (52,6)	48 (37,2)	40 (25,8)	
TT, n (%)	1 (5,3)	8 (6,2)	3 (1,9)	
G, n (%)	26 (68,4)	194 (75,2)	264 (85,2)	0,002 (12,00)
T, n (%)	12 (31,6)	64 (24,8)	46 (14,8)	
на уровне шейки правого бедра, n=303				
GG, n (%)	17 (41,4)	93 (60,8)	83 (76,2)	0,002 (17,47)
GT, n (%)	22 (53,7)	52 (34,0)	24 (22,0)	
TT, n (%)	2 (4,9)	8 (5,2)	2 (1,8)	
G, n (%)	56 (68,3)	238 (77,8)	190 (87,2)	<0,001 (14,87)
T, n (%)	26 (31,7)	68 (22,2)	28 (12,8)	

Установленные ассоциации генетического полиморфизма с результатами остеоденситометрии костей правого бедра имели ту же направленность, что и связи, выявленные слева. Так, в группах больных с остеопорозом и остеопенией проксимального отдела правого бедра по сравнению с контрольными данными установлено снижение удельного веса носителей гомозиготного (GG) гена COL1A1 (соответственно OR=0,28; 95 % CI 0,11–0,74; P=0,023 и OR=0,50; 95 % CI 0,31–0,82; P=0,009). При этом количество обладателей генотипа GT в группе женщин с остеопорозом, наоборот, было увеличено (OR=3,19; 95 % CI 1,21–8,43; P=0,042), а при остеопении – имело тенденцию к увеличению (OR=1,70; 95 % CI 1,03–2,83; P=0,053). При этом наличие остеопороза и остеопении у женщин постменопаузального возраста сочеталось со снижением частоты выявления аллеля G

женной частотой определялся аллель G (OR=0,32; 95 % CI 0,17–0,59; P<0,001 и OR=0,52; 95 % CI 0,32–0,83; P=0,009 соответственно), тогда как регистрация аллеля Т была увеличена (OR=3,15; 95 % CI 1,71–5,81; P<0,001 и OR=1,94; 95 % CI 1,20–3,13; P=0,009 соответственно).

Обсуждение

Проведенные исследования демонстрируют изменения в распределении генотипов и аллелей полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 в зависимости от наличия или отсутствия остеопоротических изменений у женщин постменопаузального возраста. Причем ассоциации вышеуказанного генетического полиморфизма с остеопорозом и/или остеопенией имеют одну направленность при анализе различных участков скелета. Во

всех изученных зонах денситометрии или, по крайней мере, в большинстве из них защитным эффектом для развития остеопороза и/или остеопении обладают аллель G и генотип GG, а предиктором заболевания – аллель T или генотип TG. Генотип TT полиморфизма Sp1 гена COL1A1 также обнаружил связь с повышенным риском остеопороза. Однако последняя ассоциация была установлена только лишь при сравнении женщин с остеопорозом и здоровых лиц по результатам остеоденситометрии в зоне всего проксимального отдела левого бедра. По всей видимости, отсутствие подобной роли генотипа TT для риска развития остеопороза в других зонах скелета обусловлено недостаточным количеством женщин с вышеуказанным генетическим профилем. В нашем исследовании среди 483 женщин всего 15 (3,1 %) обладали вышеуказанным генотипом.

Установленные нами ассоциации генотипа GG и аллеля G полиморфизма Sp1 гена COL1A1 со снижением, а генотипов GT, TT и аллеля T – с увеличением риска остеопороза согласуются с результатами большинства других выполненных ранее исследований [1, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 14]. Вместе с тем следует указать, что в отдельных работах вышеуказанного влияния полиморфизма Sp1 гена COL1A1 на развитие остеопороза и/или на возникновение низкоэнергетических переломов все-таки установлено не было [6, 8, 10]. Отсутствие доказательств роли вышеуказанного полиморфизма в развитии остеопороза и его осложнений в последних исследованиях объясняется, по всей видимости, сложностью этиопатогенеза заболевания. Остеопороз является мультифакторной патологией [2, 3], поэтому связь полиморфизма Sp1 гена COL1A1 с костной патологией в ряде случаев может быть нивелирована действием других генетических систем или влиянием других факторов, к которым относятся особенности гормонального баланса и иммунного статуса женщин, образ жизни, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения и т.д.

Таким образом, установлено, что женщины постменопаузального возраста с генотипом GG и аллелем G полиморфизма 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] гена COL1A1 имеют низкий риск развития остеопоротических изменений в зоне поясничных позвонков L1-L4, дистального отдела предплечья недоминантной руки, проксимальных отделов левой и правой бедренных костей, в том числе шейки бедра. Предрасполагающими факторами для развития постменопаузального остеопороза в различных костях скелета являются генотипы GT и аллель T. Полученные данные могут быть использованы для разработки критериев выявления предрасположенности к развитию остеопороза у женщин в постменопаузу, ранней диагностики заболевания и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий, в том числе путем их индивидуализации с учетом генетических особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зяблицев С. В., Ларин О. С., Зяблицев Д. С., Чернобровцев П. А. Визначення ролі поліморфізму Sp1 (rs1800012) гена COL1A1 при постменопаузальному остеопорозі // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2016. – Т. 53, № 1. – С. 47–52.
2. Майлян Э. А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 2. – С. 15–19.
3. Майлян Э. А., Майлян Д. Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 33–40.
4. 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.
5. Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R. Sp1 binding site polymorphism of a collagen gene (rs1800012) in women aged 45 and over and its association with bone density // Turk. j. med. sci. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 644–650.
6. Dytfeld J., Marcinkowska M., Drwęska-Matelska N., Michalak M., Horst-Sikorska W., Słomski R. Association analysis of the COL1A1 polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis // Arch. med. sci. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 288–294.
7. Falcón-Ramírez E., Hidalgo-Bravo A., Barredo-Prieto B. A., 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. – Vol. 28, № 3. – P. 567–571.
8. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J. P., Ralston S. H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies // Osteoporos. int. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 911–921.
9. Kurt-Sirin O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Seyhan M. F., Isbir T., Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women // Gene. – 2014. – Vol. 540, № 2. – P. 226–231.
10. Majchrzycki M., Bartkowiak-Wieczorek J., Wolski H., Drews K., Bogacz A., Czerny B., Zagrodnik-Ulan E., Seremak-Mrozikiewicz A. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women // Ginek. Pol. – 2015. – Vol. 86, № 12. – P. 907–914.
11. Rodriguez S., Gaunt T. R., Day I. N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies // Am. j. epidemiol. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 505–514.
12. Rojano-Mejía D., Coral-Vázquez R. M., Espinosa L. C., López-Medina G., Aguirre-García M. C., Coronel A., Canto P. JAG1 and COL1A1 polymorphisms and haplotypes in relation to bone mineral density variations in postmenopausal Mexican-Mestizo Women // Age (Dordr.). – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 471–478.
13. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. Biochem. Biophys // Res. commun. – 2014. – Vol. 452, № 2. – P. 287–293.
14. 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. – Vol. 7, № 10. – P. 7142–7147.

Поступила 20.11.2016