

Исследование аллельных вариантов генов VDR и PAI у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости

Е.Е. Волков¹, А.П. Голощапов¹, Р.Н. Мустафин², С.Э. Ностаева¹

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Россия

Evaluation of VDR and PAI allelic genes in patients with avascular necrosis of the femoral head

E.E. Volkov¹, A.P. Goloshchapov¹, R.N. Mustafin², S.E. Nostaeva¹

¹Limited Liability Company "HuangDi Medical Center", Moscow, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Цель. Оценить информативность носительства аллельных вариантов генов, определяющих чувствительность тканей к кальцитриолу (VDR) и причастных к наследственной тромбофилии и гипопфибринолизу (PAI-1), в качестве молекулярно-генетических маркеров развития асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК). **Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное исследование 300 пациентов с АНГБК русской национальности, проживающих в Европейской части России. Проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs11568820 и rs1544410 гена VDR, а также rs1799889 гена PAI-1 у пациентов с АНГБК. **Результаты.** У пациентов с АНГБК установлено достоверное увеличение частот генотипа G/G (P = 3,0 E-9) и аллели G (P = 0,05) полиморфизма rs11568820 VDR (P = 2,10 E-08) относительно контроля. Частота генотипа A/A локуса rs1544410 VDR у лиц с АНГБК превышает контрольные значения (P = 0,05). У пациентов с данной патологией носительство генотипа 5G/5G полиморфизма rs1799889 PAI-1 встречается чаще, чем в контроле (P = 0,05). **Обсуждение.** Установлено, что у носителей генотипа G/G A-3731G (Cdx2) гена VDR возрастает в 2,1 раза риск развития АНГБК; у носителей аллели G риск АНГБК повышен в 2,3 раза. У носителей генотипа A/A +283 A > G (BsmI) гена VDR риск развития АНГБК увеличен в 2,4 раза. Анализ полученных данных показал, что носительство аллели 5G полиморфного локуса PAI-1 -675 4G > 5G (rs1799889) у больных АНГБК выявляется в 1,4 раза чаще, чем у лиц из популяционной выборки. Риск развития патологии повышен в 2 раза при носительстве генотипа 5G/5G данного полиморфного локуса. **Заключение.** У носителей генотипов G/G rs11568820 VDR (аллели G), A/A rs1544410 VDR и 5G/5G (аллели 5G) в полиморфном локусе rs1799889 PAI-1 повышен риск развития АНГБК. Это позволяет использовать данные молекулярно-генетические маркеры для выявления лиц с повышенным риском развития АНГБК при проведении ранней диагностики.

Ключевые слова: асептический некроз, головка бедренной кости, аллельный вариант, VDR, PAI

Objective To evaluate the informative value of the carrier status for allelic variations that determine the sensitivity of tissues to calcitriol (VDR) and are involved in familial thrombophilia and hypofibrinolysis (PAI-1) as molecular genetic markers of avascular necrosis of the femoral head (AVNHF). **Material and methods** A clinical and laboratory study of 300 AVNHF patients, residents of European Russia, was carried out. A comparative analysis of the alleles and genotypes frequency distribution of polymorphisms rs11568820 and rs1544410 of the VDR gene, as well as rs1799889 of the PAI-1 gene in AVNHF patients was performed. **Results** AVNHF patients showed a significant increase in the frequencies of the G/G genotype (P = 3.0E-9) and the G allele (P = 0.05) of the rs11568820 VDR polymorphism (P = 2.10E-08) as compared to controls. The frequency of the A/A genotype of the rs1544410 VDR locus in AVNHF individuals was higher than that in controls (P = 0.05). **Discussion** Carriers of the genotype G/G A-3731G (Cdx2) of the VDR gene were shown to have a 2.1-fold increased risk of developing AVNHF; carriers of the G allele appeared to have a 2.3-fold increased risk of AVNHF. The findings showed that the carriership of the 5G allele of the polymorphic locus PAI-1 -675 4G > 5G (rs1799889) is detected 1.4 times more often in AVNHF patients than in individuals from the population sample. The risk of developing the pathology is increased 2 times with the carriership of the 5G/5G genotype of this polymorphic locus. **Conclusion** Carriers of genotypes G/G rs11568820 VDR (allele G), A/A rs1544410 VDR and 5G/5G (allele 5G) at the polymorphic locus rs1799889 PAI-1 have an increased risk of developing AVNHF. This allows the use of the molecular genetic markers in the early diagnosis of AVNHF in individuals who are at greater risk for the disease.

Keywords: avascular necrosis, femoral head, allele variant, VDR, PAI

ВВЕДЕНИЕ

АНГБК – тяжёлое дегенеративно-дистрофическое заболевание, являющееся следствием нарушения структуры костной ткани, микроциркуляции и жировой дистрофии костного мозга [1–3]. Указанные факторы влияют на стрессовое ремоделирование кости. В зависимости от этиологии АНГБК подразделяют на первичный (идиопатический) и вторичный. Вторичный АНГБК диагностируется в случаях, когда прямое нарушение микроциркуляции кости или костного мозга связано с идентифицируемой причиной, такой как травматические повреждения, приём стероидов или бисфосфонатов, избыточное потребление алкоголя, серповидно-клеточная анемия, аутоиммунные заболевания, химиотерапия или злокачественные новообразова-

ния [4–6]. Первичные или идиопатические проявления АНГБК диагностируются в ситуациях, когда причины развития патологии изучены не полностью. В медицинской литературе как потенциальные причины развития идиопатических форм АНГБК описаны генетически детерминированная чувствительность органов и тканей к кальцитриолу, а также наследственная тромбофилия и гипопфибринолиз [7–9]. Кальцитриол – физиологически активный конечный метаболит витамина D, образующегося в коже под действием ультрафиолета (холекальциферол) и поступающего с пищей (эргокальциферол). Минеральный обмен организма зависит не только от содержания кальцитриола, но и чувствительности к нему органов-мишеней [10]. Экспрессируемый геном локуса

Исследование аллельных вариантов генов VDR и PAI у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости / Е.Е. Волков, А.П. Голощапов, Р.Н. Мустафин, С.Э. Ностаева // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 260-264. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-260-264

Volkov E.E., Goloshchapov A.P., Mustafin R.N., Nostaeva S.E. Evaluation of VDR and PAI allelic genes in patients with avascular necrosis of the femoral head. *Genii Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 2, pp. 260-264. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-260-264

рецептора витамина D (*VDR*) внутриклеточный рецептор кальцитриола на финальном этапе D-витаминного обмена определяет чувствительность органов и тканей к кальцитриолу [11]. Поскольку АНГБК является мультифакториальным заболеванием, аллельные варианты гена *VDR* могут выступать в качестве фактора риска [12–14]. В патогенезе асептического некроза также описаны генные мутации белков системы коагуляции и фибринолиза. Одним из основных компонентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы фибринолиза является ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*) [15]. В ряде работ было показано, что гомозиготный вариант 4G/4G гена ингибитора активатора плазминогена -675 5G > 4G (rs1799889) *PAI-1* связан с

повышенным риском асептического некроза головки бедренной кости [16–18].

Исходя из вышеизложенного, изучение полиморфизмов генов, определяющих чувствительность органов и тканей к кальцитриолу, а также причастных к наследственной тромбофилии и гипифибринолизу, как молекулярно-генетических маркеров развития АНГБК, представляется актуальным.

Цель данной работы состояла в оценке информативности использования аллельных вариантов генов, определяющих чувствительность органов и тканей к кальцитриолу (*VDR*), а также причастных к наследственной тромбофилии и гипифибринолизу (*PAI-1*), в качестве молекулярно-генетических маркеров развития АНГБК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости значимых аллельных вариантов A-3731G (*Cdx2*) и +283 G > A (*BsmI*) гена рецептора витамина D *VDR* и -675 5G > 4G (rs1799889) гена ингибитора активатора плазминогена *PAI-1* у пациентов с верифицированным диагнозом АНГБК (основная группа) по сравнению с общепопуляционным контролем, включающим опубликованные данные практически здоровых лиц русской национальности обоих полов.

Было обследовано 300 больных (168 женщин и 132 мужчины) с асептическим некрозом головки бедренной кости. Все обследованные добровольно обратились за специализированной медицинской помощью в клинику по лечению асептического некроза головки бедренной кости (ООО "Медицинский центр ХуанДи"). Средний возраст составил для мужчин – 56,5 ± 0,1 года, для женщин – 59,1 ± 0,1 года. Группа обследованных лиц являлась этногенетически однородной и включала русских, проживающих в европейской части Российской Федерации.

В данную группу вошли пациенты, у которых диагноз АНГБК устанавливали по результатам объективного осмотра, анализа инструментальных и лабораторных исследований, а также анализа анамнестических данных (диспластические изменения суставов, наличие физических перегрузок, стрессов, травм, низкоэнергетических переломов у пациента или у родителей, избыточное потребление алкоголя, курение, проведение терапии глюкокортикоидами, наличие системных заболеваний, болезней крови, неусваиваемость молока; у женщин учитывали продолжительность периода постменопаузы; у мужчин отмечались проблемы, связанные с пониженным уровнем тестостерона).

Исследования тазобедренных суставов проводили методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также рентгенографии в 3-х проекциях: на спине, на животе, с отведением по Лаунштейну. Стадия АНГБК устанавливалась в соответствии с критериями классификаций Ficat и ARCO. Для оценки функциональной состоятельности суставов использовали анкету

Harris Hip score. С помощью ультразвуковой денситометрии на аппарате "Sunlight MiniOmni" (BeamMed. LTD, Израиль) оценивали минеральную плотность и качество костной ткани проксимальной фаланги 3-го пальца недоминантной руки и лучевой кости.

На автоматизированной станции KingFisher Flex (Thermo Scientific) осуществляли экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови пациентов. Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов *VDR* и *PAI-1* проводили методами ПЦР и пиросеквенирования с использованием амплификатора «Eppendorf MasterCycler Nexus Gradient» (Германия) и оборудования с программным обеспечением Pyro Mark Q24 QIAGEN (Германия) на базе коммерческой диагностической лаборатории. При постановке ПЦР использовали полимеразу и буферный раствор производства ООО «Лаборатория Изоген»; аллель-специфические олигонуклеотиды – ЗАО «Евроген». Для сравнения исследованных показателей использовались опубликованные значения, полученные при проведении общепопуляционных исследований русских в европейской части Российской Федерации [11, 19, 20].

Статистическая обработка полученных данных включала проверку на соответствие выборки обследованных лиц и контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга, сопоставление частот исследуемых полиморфизмов в основной и контрольной группах. Достоверность различий определялась на основании точного критерия Фишера (F-критерий) и критерия χ^2 Пирсона с использованием программного пакета WinPepi (<http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>). Ассоциации между заболеванием и генотипом определялись на основе мультипликативной и аддитивной моделей наследования. Расчет коэффициентов соотношения шансов [21] (odds ratio – OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % CI) проводили при выявлении значимых различий показателей больных АНГБК и популяционного контроля с использованием программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях случай – контроль» (<https://calc.pcr24.ru/index.php>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемое распределение частот генотипов по исследованным локусам в контрольных выборках и группах больных соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением двух случаев: rs11568820 (контроль) –

$P = 0,017$; rs1544410 – $P = 0,052$. Данное обстоятельство учитывали при проведении статистической обработки.

Ген рецептора витамина D *VDR* человека локализован на хромосоме 12q12-q14. В гене *VDR* обнаружено около 30 однонуклеотидных полиморфизмов, которые

можно идентифицировать с помощью соответствующих рестрикционных эндонуклеазных ферментов. Наиболее известны из них ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) и Cdx2 (rs11568820) [22, 23]. Полиморфизм A -3731G (Cdx2) (rs 11568820) расположен в 5'-промоторной области гена VDR. У носителей аллели G (Cdx2) VDR транскрипционная активность гена снижена до 70 % от уровня носителей аллели A. В работах по изучению данного полиморфизма также было отмечено, что наличие мутантной аллели A обеспечивает устойчивость носителя к потере минеральной плотности костной ткани в условиях сниженного потребления кальция [19, 24]. Полиморфизм BsmI локализован в 3'-регуляторной области, участвует в регуляции стабильности мРНК. Генотип AA ассоциирован с повышенным риском развития остеопороза у женщин в постменопаузе и ответом на антирезорбтивную терапию [25, 26], а также увеличением риска перелома бедра по сравнению с генотипом GG [27].

Анализ полученных данных (табл. 1) показал, что у больных АНГБК частоты носителей генотипов GG, AG и AA полиморфного локуса A-3731G (Cdx2) гена VDR (rs11568820) достоверно отличались от популяционных данных контроля: 71,0, 26,0, 3,0 % и 44,8, 48,8 и 6,4 % соответственно ($\chi^2 = 35,26$; df [0, 1, 2], 1, P = 3,0 E-9). При носительстве генотипа G/G локуса A-3731G (Cdx2) гена VDR вероятность формирования АНГБК возрастает в 3 раза (OR = 3,02; CI 2,12–4,29). В группе лиц с диагнозом АНГБК процент носителей G аллели составил 84 % и статистически значимо превышал таковое значение контрольной группы (69,2 %) (F = 0,000041, $\xi^2 = 17,01$). Носительство аллели G ассоциируется с повышенной в 2,3 раза вероятностью развития асептического некроза головки бедренной кости (OR = 2,34, CI 1,55–3,52).

Статистически значимых различий частот аллелей в полиморфном локусе +283 A > G (BsmI) гена VDR в группе лиц с патологией и контрольной группе не обнаружено (табл. 1). В данном локусе имеет место незначительное нарушение равновесия Харди-Вайнберга (P = 0,052). Установлено, что частоты генотипов данного локуса в группе больных АНГБК и лиц из популя-

ционной выборки достоверно отличаются: 51,0, 41,7, 7,3 % и 43,3, 38,3, 18,4 % соответственно ($\chi^2 = 3,85$; df [0, 1, 2], 1, P = 0,05) (табл. 1); риск развития патологии повышен при носительстве генотипа A/A гена VDR (OR = 2,36; 95 % CI:1,03–5,42).

Ген PAI-1 кодирует один из основных ингибиторов фибринолиза – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Ген PAI-1 расположен в хромосоме 7q21.3-22 человека [28, 29]. Основным полиморфизмом PAI-1 представляет собой одиночную вставку/делецию гуанина (G) в положении 675 в промоторной области PAI-1 и может вызывать изменения скорости транскрипции гена. Этот полиморфизм включает две аллели, которые содержат четыре или пять последовательных гуаниновых оснований (4G и 5G). Лица, гомозиготные по аллели 4G (4G/4G), имеют более высокие уровни транскрипции генов и более высокую плазменную концентрацию PAI-1, по сравнению с гомозиготами по аллели 5G (5G/5G) и поэтому, возможно, имеют повышенный риск внутрисосудистого тромбоза. У гетерозигот (4G/5G) уровни содержания PAI-1 в плазме промежуточные. Аллель 4G обладает более высокой транскрипционной активностью (продуцирует до шести раз больше мРНК), чем 5G, и характеризуется повышенной экспрессией PAI-1. Повышение концентрации PAI-1 в плазме приводит к увеличению тромбозов. Результаты ряда мета-анализов [30, 31] показали, что полиморфизм PAI-1 -675 4G > 5G (rs1799889) может быть связан с риском развития АНГБК.

Анализ приведенных в таблице 2 данных показал, что носительство аллели 5G полиморфного локуса PAI-1 -675 4G > 5G (rs1799889) у больных АНГБК встречается чаще, чем у лиц из популяционной выборки: 50,0 % против 41,95 % (OR = 1,39; 95 % CI:1,04–1,85). Следует отметить, что генотипические частоты данного полиморфного локуса в популяционной выборке и группе больных АНГБК достоверно отличаются: 51,0, 41,7, 7,3 % и 43,3, 38,3, 18,4 % соответственно ($\chi^2 = 4,64$; df [0, 1, 2], 1, P = 0,03) (табл. 2); риск развития патологии повышен в 2 раза при носительстве генотипа 5G/5G в данном локусе гена PAI-1 (OR = 1,98; 95 % CI:1,22–3,20).

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов гена VDR у больных АНГБК и здоровых индивидов

Группы и количество индивидов (n)	A-3731G (Cdx2) (rs11568820)						
	Частота аллелей, %			Частота генотипов, %			
	G	A	F-критерий	GG	AG	AA	χ^2 ; [0, 1, 2], df = 1
Популяционная выборка (250)*	69,2	30,8	0,000041 $\xi^2 = 17,01$	44,8	48,8	6,4	35,26 P = 3,0 E-9
Больные АНГБК (300)	84,0	16,0		71,0	26,0	3,0	
Популяционная выборка (96)**	+283 A > G (BsmI) (rs1544410)						
	G	A	F-критерий	GG	AG	AA	χ^2 ; [0, 1, 2], df = 1
	71,9	26,1	0,044288 $\xi^2 = 4,31$	51,0	41,7	7,3	3,85 P = 0,05
Больные АНГБК (300)	63,8	36,2		43,3	41,0	15,7	

Примечания: * – данные взяты из источника [19]; ** – данные взяты из источника [11].

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов локуса -675 5G>4G гена PAI-1 у больных АНГБК и здоровых индивидов

Группы и количество индивидов (n)	-675 5G>4G (rs1799889)						
	Частоты аллелей, %			Частоты генотипов, %			
	5G	4G	χ^2 ; df = 1 5,03 P = 0,02	5G/5G	5G/4G	4G/4G	χ^2 ; [0, 1, 2], df = 1 4,64 P = 0,03
Популяционная выборка (228)*	41,95	58,05		17,5	48,7	33,8	
Больные АНГБК (162)	50,0	50,0		29,7	40,7	29,6	

Примечания: * – данные взяты из источника [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных в ходе исследования данных показал, что при носительстве генотипа G/G локуса A-3731G (Cdx2) гена VDR вероятность развития АНГБК повышена в 3 раза (OR = 3,02; CI 2,12 – 4,29). Доля носителей аллели G среди лиц с данным видом патологии (84 %) достоверно превышала показатели контрольной группы (69,2 %) ($F = 0,000041$, $\xi^2 = 17,01$). Носительство аллели G ассоциировано с повышенной в 2,3 раза вероятностью развития асептического некроза головки бедренной кости (OR = 2,34, CI 1,55 – 3,52).

Статистически значимых различий частот аллелей в полиморфном локусе +283 A > G (BsmI) гена VDR в группе лиц с патологией и контрольной группе не обнаружено. Однако частота генотипов данного локуса в группе больных АНГБК и лиц из популяционной выборки достоверно отличается: 51,0, 41,7, 7,3 % и 43,3, 38,3, 18,4 % соответственно ($\chi^2 = 3,85$; df [0, 1, 2], 1, P = 0,05); риск развития патологии повышен при носительстве генотипа A/A в гене VDR (OR = 2,36; 95 % CI:1,03–5,42).

Анализ полученных данных показал, что носительство аллели 5G полиморфного локуса PAI-1 -675 4G > 5G (rs1799889) у больных АНГБК выявляется чаще, чем у лиц из популяционной выборки: 50,0 % против 41,95 % (OR = 1,39; 95 % CI:1,04–1,85). При этом генотипические частоты данного полиморфного локуса в контрольной выборке и группе больных АНГБК достоверно отличаются: 51,0, 41,7, 7,3 % и 43,3, 38,3, 18,4 % соответственно ($\chi^2 = 4,64$; df [0, 1, 2], 1, P = 0,03). Риск развития патологии повышен в 2 раза при носительстве в данном локусе гена PAI-1 генотипа 5G/5G (OR = 1,98; 95 % CI:1,22–3,20).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможности определения наследственной предрасположенности к развитию АНГБК у пациентов с заболеванием опорно-двигательного аппарата и, следовательно, возможности своевременного проведения профилактики данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natural History of Osteonecrosis / S. Banerjee, V.N. Kapadia, J.J. Jauregui, J.J. Cherian, M.A. Mont. In: Osteonecrosis / Koo K.H., Mont M.A., Jones L.C., eds. 2014. Berlin, Heidelberg: Springer. 2014. P. 161-164. DOI: 10.1007/978-3-642-35767-1_20
2. Волков Е.Е., Кэинь Хуан. Асептический некроз головки бедренной кости. Безоперационное лечение: монография. М.: Пиар-Пресс, 2010. 110 с.
3. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis / J. Seamon, T. Keller, J. Saleh, Q. Cui // Arthritis. 2012. Vol. 2012. P. 601763. DOI: 10.1155/2012/601763
4. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез / Е.В. Ильиных, В.Г. Барскова, П.И. Лидов, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. 2013. Т. 7, № 1. С. 17-24.
5. Emerging roles of long non-coding RNAs in osteonecrosis of the femoral head / Z. Li, C. Huang, B. Yang, W. Hu, M.T. Chan, W.K.K. Wu // Am. J. Transl. Res. 2020. Vol. 12, No 9. P. 5984-5991.
6. Haydock M.M., Elhamdani S., Alsharedi M. Long-term direct oral anticoagulation in primary osteonecrosis with elevated plasminogen activation inhibitor // SAGE Open Med. Case Rep. 2019. Vol. 7, 2050313X19827747. DOI: 10.1177/2050313X19827747
7. Orth P., Anagnostakos K. Coagulation abnormalities in osteonecrosis and bone marrow edema syndrome // Orthopedics. 2013. Vol. 36, No 4. P. 290-300. DOI: 10.3928/01477447-20130327-08
8. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis / J. Seamon, T. Keller, J. Saleh, Q. Cui // Arthritis. 2012. Vol. 2012, 601763. DOI: 10.1155/2012/601763
9. Genetic association studies in osteonecrosis of the femoral head: mini review of the literature / G. Hadjigeorgiou, E. Dardiotis, M. Dardioti, A. Karantanas, A. Dimitroulias, K. Malizos // Skeletal Radiol. 2008. Vol. 37, No 1. P. 1-7. DOI: 10.1007/s00256-007-0395-2
10. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357, No 3. P. 266-281. DOI: 10.1056/NEJMra070553
11. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения Европейской России и Приуралья // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, № 5. С. 60-66.
12. Zeng Z., Wang B., Pan H. Relation between osteonecrosis of the femoral head and PAI-1 4G/5G gene polymorphism: a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8, No 11. P. 20337-20342.
13. Исследование полиморфных локусов генов CALCR, COL1A1, VDR, LCT у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости / Е.Е. Волков, М.В. Гордеев, А.П. Голощапов, А.Р. Романова, С.Э. Ностаева // Гений ортопедии. 2018. Т. 24, № 3. С. 335-340. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-335-340
14. Association between vitamin D receptor BsmI, FokI, and Cdx2 polymorphisms and osteoporosis risk: an updated meta-analysis / B. Chen, W.F. Zhu, Y.Y. Mu, B. Liu, H.Z. Li, X.F. He // Biosci. Rep. 2020. Vol. 40, No 7. BSR20201200. DOI: 10.1042/BSR20201200
15. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 248 с.
16. Significant associations of PAI-1 genetic polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head / H. Kim, C. Cho, Y. Cho, S. Cho, K. Yoon, K. Kim // BMC Musculoskelet. Disord. 2011. Vol. 12. P. 160. DOI:10.1186/1471-2474-12-160
17. Effect of glucocorticoids on the function of microvascular endothelial cells in the human femoral head bone / Y. Lu, Q. Yu, W. Guo, Y. Hao, W. Sun, L. Cheng // Adv. Clin. Exp. Med. 2020. Vol. 29, No 3. P. 345-353. DOI: 10.17219/acem/112602
18. Association between plasminogen activator inhibitor gene polymorphisms and osteonecrosis of the femoral head susceptibility: A case-control study / Y. Li, F.X. Liu, C. Yuan, L. Meng // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, No 42. P. e7047. DOI:10.1097/MD.0000000000007047
19. Базилевская Е.М., Якубова И.Ш., Топанова А.А. Оценка генетической предрасположенности молодых жителей г. Санкт-Петербурга к заболеваниям, связанным с нарушением обмена кальция // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 3 (52). С. 96-101.
20. Генетические маркеры наследственной тромбофилии и риск тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией / Д.И. Шихбабаева, Л.Б. Полушкина, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, С.И. Капустин, Т.Б. Замотина, М.С. Фоминых, В.Ю. Удальева, И.И. Зотова, В.М. Шмелева, О.А. Смирнова, С.В. Волошин, С.С. Бессмельцев, А.В. Четчин, К.М. Абдулкадыров // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017. Т. 10, № 1. С. 85-92. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-85-92
21. Анализ ассоциации аллелей генов COL1A1, VDR и CALCR с развитием остеопороза / М.В. Москаленко, М.В. Асеев, С.М. Котова, В.С. Баранов // Экологическая генетика. 2004. Т. 2, № 1. С. 38-43.
22. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B. van Meurs, H.A. Pols, J.P. van Leeuwen // Gene. 2004. Vol. 338, No 2. P. 143-156. DOI:10.1016/j.gene.2004.05.014
23. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина D и полиморфизм гена рецептора витамина D / А.М. Пальшина, С.Г. Пальшина, С.Л. Сафонова, В.Г. Пальшин // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2018. № 3 (12). С. 34-42. DOI: 10.25587/SVFU.2018.3(12).18855
24. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene / H. Arai, K.I. Miyamoto, M. Yoshida, N. Yamamoto, Y. Taketani, K. Morita, M. Kubota, S. Yoshida, M. Ikeda, F. Watabe, Y. Kanemasa, E. Takeda // J. Bone Miner. Res. 2001. Vol. 16, No 7. P. 1256-1264. DOI:10.1359/jbmr.2001.16.7.1256
25. Association of Vitamin D Receptor Gene Variation with Osteoporosis Risk in Belarusian and Lithuanian Postmenopausal Women / P.M. Marozik, M. Tamulaitiene, E. Rudenka, V. Alekna, I. Mosse, A. Rudenka, V. Samokhovec, K. Kobets // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018. Vol. 9. P. 305. DOI: 10.3389/fendo.2018.00305

26. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis / L. Zhang, X. Yin, J. Wang, D. Xu, Y. Wang, J. Yang, Y. Tao, S. Zhang, X. Feng, C. Yan // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, No 1. P. 981. DOI: 10.1038/s41598-017-18670-7
27. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis / W. Horst-Sikorska, J. Dytfeld, A. Wawrzyniak, M. Marcinkowska, M. Michalak, E. Franek, L. Napiórkowska, N. Drwęska, R. Słomski // *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40, No 1. P. 383-390. DOI: 10.1007/s11033-012-2072-3
28. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene is located at region q21.3-q22 of chromosome 7 and genetically linked with cystic fibrosis / K.W. Klinger, R. Winqvist, A. Riccio, P.A. Andreasen, R. Sartorio, L.S. Nielsen, N. Stuart, P. Stanislovitis, P. Watkins, R. Douglas, K.H. Grzeschik, K. Alitalo, F. Blasi, K. Dano // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. Vol. 84, No 23. P. 8548-8552. DOI: 10.1073/pnas.84.23.8548
29. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, И.Ю. Бухарина, В.А. Степанов // *Молекулярная медицина.* 2016. Т. 14, № 1. С. 8-14.
30. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism contributes to osteonecrosis of the femoral head susceptibility: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis / M.R. Sobhan, M. Mahdinezhad-Yazdi, M. Moghimi, K. Aghili, M. Jafari, M. Zare-Shehneh, H. Neamatzadeh // *Arch. Bone Jt. Surg.* 2018. Vol. 6, No 6. P. 468-477. DOI: 10.22038/ABJS.2018.31668.1828
31. Yang J., Jing M., Yang X. Association between genetic polymorphisms and osteonecrosis in steroid treatment populations: a detailed stratified and dose-response meta-analysis // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39, No 5. BSR20190024. DOI: 10.1042/BSR20190024

Рукопись поступила 29.12.2020

Сведения об авторах:

1. Волков Евгений Егорович, к. м. н., профессор,
ООО "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия,
Email: evolkov@femurhead.ru
2. Голощапов Андрей Петрович, к. б. н.,
ООО "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия,
Email: apg1960@yandex.ru
3. Мустафин Рустам Наилевич, к. б. н.,
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия,
Email: ruji79@mail.ru
4. Ностаева Светлана Эренценовна,
ООО "Медицинский центр ХуанДи", г. Москва, Россия,
Email: snostaeva@femurhead.ru

Information about the authors:

1. Evgenii E. Volkov, M.D., Ph.D., Professor,
Medical Center HuangDi, LLC, Moscow, Russian Federation,
Email: evolkov@femurhead.ru
2. Andrei P. Goloshchapov, Ph.D. of Biological Sciences,
Medical center HuangDi, LLC, Moscow, Russian Federation,
Email: apg1960@yandex.ru
3. Rustam N. Mustafin, Ph.D. of Biological Sciences,
Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation,
Email: ruji79@mail.ru
4. Svetlana E. Nostaeva,
Medical Center HuangDi LLC, Moscow, Russian Federation,
Email: snostaeva@femurhead.ru