

І.М. Пішель, Л.Н. Пашинян, Г.М. Бутенко

Роль генетичних факторів у розвитку остеопорозу

Потеря костной ткани тесно связана с процессами нормального старения и нарушением ремоделирования костной ткани. В этих процессах принимает участие большое количество гормонов разных гомеостатических систем, оказывающих влияние на скорость остеобласто- и остеокластогенеза. Одним из основных направлений исследований последних лет является идентификация генетических маркеров как факторов риска развития остеопороза. В обзоре обсуждается связь между полиморфизмом генов различных гормонов, цитокинов и их рецепторов с состоянием костной ткани. Различия в строении генома, питания (особенно потребления кальция и витамина Д), а также особенности влияния окружающей среды на организм человека в разных регионах мира вносят некоторую неопределенность в результаты исследований роли генотипа в развитии остеопороза. Обсуждается поиск комбинации из нескольких маркерных генов, которые являются наиболее характерными для группы риска развития остеопороза в разных регионах мира, их зависимость от действия факторов окружающей среды.

З віком щільність кісткової тканини зменшується як у людини, так і у тварин. Це зменшення має назву остеопенії й у деяких випадках призводить до патологічного зменшення щільності кістки – остеопорозу, що спричинює зменшення міцності кістки та схильність до переломів. Останнім часом остеопороз набув великого розповсюдження, особливо серед населення розвинутих країн, і став значною медичною і соціальною проблемою [53].

Факторами, які впливають на розвиток остеопорозу у людей похилого віку, є зниження вмісту статевих гормонів у крові; розвиток вторинного гіперпаратиреоїдизму, який, у свою чергу, призводить до зниження абсорбції кальцію з кишечника, особливо у осіб віком понад 75 років, збільшення концентрації глюкокортикоїдів у крові, прозапальна спрямованість імунної системи [2, 13, 32].

Незважаючи на загальну тенденцію, механізми втрати кісткової тканини мають

свої особливості та залежно від етіології процесу можуть призводити до різної клінічної та гістологічної картини захворювання. За останні кілька років відбувся різкий прорив у розумінні патогенетичних механізмів розвитку остеопорозу. Встановлено, що в основі процесів інволюції кістки, яка може бути індукована або віковими змінами, або дефіцитом статевих стероїдів, або надміром глюкокортикоїдів, є не просто уповільнення її регенерації, а порушення збалансованості процесів, які лежать в основі нормального фізіологічного ремоделювання кісткової тканини [60].

Кісткова тканина має клітини, які беруть участь у мінералізації та демінералізації сполучнотканинного матриксу, а також вільного простору, який складається з кістковомозкої порожнини, васкулярних каналів і лакунів. Під час розвитку і росту організму відбувається постійна зміна стану кістки – в місці, де знаходилися

лакуни, нарощується кісткова тканина, а на місці старої кістки вони утворюються. Ці процеси називаються моделюванням. Коли скелет людини досягає стану зрілості, регенерація кістки виглядає як періодичне заміщення старої кісткової тканини на нову в одному й тому ж місці. Цей процес називається ремоделюванням і завдяки йому відбувається повна заміна тканин скелета кожні 10 років життя організму людини.

Обидва процеси – моделювання й ремоделювання – проходять в два етапи: I – руйнування (резорбція) старої кістки, II – утворення нової тканини. Процеси руйнування старої та формування нової кістки не йдуть нарізно, а є двома сторонами одного процесу. Основною клітинною функціональною одиницею, яка відповідає за нього, є так звана “basic multicellular unit (BMU)”, яка являє собою “команду” з клітин, які руйнують кістку – остеокластів, і клітин, які формують нову тканину – остеобластів.

Обидва типи клітин BMU (остеокласти і остеобласти), походять з клітин-попередників кісткового мозку. Попередниками остеобластів є мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини, які дають також ріст стромальним клітинам кісткового мозку, хондроцитам, м'язовим клітинам, адипоцитам. Попередниками остеокластів є гемопоетичні клітини моноцитарно-макрофагальної лінії [38].

Між клітинами, які беруть участь у процесах ремоделювання, існує тісний взаємозв'язок, а регуляція їх активності опосередкована взаємодією специфічних рецепторів. Показано, що процеси розмноження та диференціювання остеокластів залежать від сигналу, що надходить з специфічного рецептора – RANK (receptor activator of NF- κ B), який належить до сімейства факторів некрозу пухлин. Він активується лігандом (RANKL), який знаходиться на клітинах-попередниках остеобластів, остеобластах та активованих T-клітинах. RANKL зв'язується з RANK

на преостеокластах, що призводить до формування зрілих остеокластів та їх активації. Дія RANKL може бути заблокована остеопротегерином (OPG) – розчинним рецептором (decoy receptor), який за структурою імітує RANK і запобігає активації остеокластів. OPG також належить до сімейства факторів некрозу пухлин і продукується клітинами різних органів: серця, легень, нирок, кишечника, кісткового мозку, а також гемопоетичними та імункомпетентними клітинами [56]. Вважається, що регуляція продукції RANKL та OPG, а також експресії RANK є основним механізмом регуляції процесів ремоделювання кісткової тканини, в якому задіяна велика кількість різноманітних гормонів і цитокінів.

Показано, що два основних гормони, які відповідають за регуляцію концентрації кальцію в організмі, паратиреоїдний гормон і 1,25-дигідроксивітамін D3, є потужними стимуляторами активності остеокластів. Основна функція цих гормонів полягає у стимуляції диференціювання остеокластів і регуляції абсорбції іонів кальцію та екскреції їх з кишечника та нирок. Кальцитонін, третій класичний гормон, який бере участь у регуляції стану кісткової тканини та кальцію, пригнічує розвиток остеокластів і стимулює апоптоз цих клітин. Хоча нині існують спроби використовувати антирезорбційні властивості кальцитоніну для лікування остеопорозу, значення цього гормону в фізіології кісткової тканини людини залишається до кінця не з'ясованим [40].

Окрім регуляції вмісту іонів кальцію в організмі та прямої дії на функціональну активність остеокластів кісткової тканини, одним з механізмів дії цих гормонів може бути вплив на продукцію цитокінів. Зокрема було показано, що паратиреоїдний гормон, паратиреоїдзв'язуючий білок і 1,25-дигідроксивітамін D3 стимулюють продукцію інтерлейкінів-6 (ІЛ) і ІЛ-11 стромальними/остеобластоїдними клітинами [25, 26].

Велику роль у регуляції гомеостазу кістки відіграють також статеві гормони – естрогени й андрогени. Механізм дії статевих стероїдів на стан тканин скелету до кінця не вивчений. Відомо, що при настанні менопаузи (або після кастрації у чоловіків) швидкість процесів ремоделювання різко збільшується. Цей факт було підтверджено також в експериментах на мишах. Показано, що зниження вмісту статевих стероїдів підвищує швидкість утворення остеокластів і остеобластів у кістковому мозку за допомогою підвищення продукції та активності цитокінів, які беруть участь у процесах остеокласто- та остеобластогенезу [8, 39, 46]. Навпаки, естрогени й андрогени пригнічують не тільки продукцію ІЛ-6, але й експресію двох субодиниць рецептора ІЛ-6 (ІЛ-6R та gp130) клітинами кісткового мозку [36]. Існування супресорної дії статевих стероїдів на рівень ІЛ-6 і рецепторів до нього підтверджено багатьма, хоча і не всіма, дослідженнями. Показано, що вміст цитокіну підвищується у мишей і щурів з дефіцитом естрогену, а також у людей, причому як у периферичній крові, так і в кістковому мозку [12]. Більше того, нейтралізація ІЛ-6 антитілами або видалення гена ІЛ-6 у мишей запобігає зниженню щільності кісткової тканини при дефіциті естрогенів [49].

Окрім зниження продукції ІЛ-6, естрогени пригнічують також синтез фактора некрозу пухлин і колонієстимулювального фактора M-CSF, а зменшення вмісту естрогенів призводить до підвищення чутливості остеокластів до дії ІЛ-1 [49]. Слід також відзначити, що в дослідженнях *in vitro* було встановлено спроможність естрогенів стимулювати продукцію OPG клітинною лінією остеобластів людини [27].

Як уже відзначалося, підвищення швидкості ремоделювання кістки (індуковане зниженням вмісту естрогенів) зумовлено прискоренням процесів остеобласто- та

остеокластогенезу, що може призводити до втрати мінералізованого матриксу кістки з двох причин. По-перше, резорбція кістки (і зниження її щільності) проходить швидше, ніж наступне утворення нової тканини. По-друге, новоутворена кісткова тканина має меншу щільність, ніж стара. Однак крім кількісних змін – посилення процесів ремоделювання – зниження вмісту естрогенів призводить і до якісних змін: остеокласти формують більш глибокі лакуни [21]. Цей процес можна пояснити результатами досліджень, які демонструють, що естрогени діють на зрілі остеокласти, провокуючи їх апоптоз. Отже, зниження вмісту естрогенів призводить до підвищення життєздатності та функціональної активності остеокластів [66].

На відміну від проапоптотичної дії естрогенів на остеокласти, вони (як і андрогени) мають виражену антиапоптотичну дію відносно остеобластів і остеоцитів. Зниження вмісту цих стероїдів призводить до скорочення тривалості життя останніх [39].

Таким чином, підвищена швидкість процесів ремоделювання кісткової тканини, яка розвивається за умов дефіциту естрогенів, може призводити до підвищення продукції остеобластів і остеокластів, а також до порушення балансу між процесами резорбції та формування кісткової тканини, спровокованого збільшенням часу функціональної активності остеокластів з одного боку, та зменшенням часу функціональної активності остеобластів – з другого.

Окрім естрогенів, виражений вплив на стан кісткової тканини має інша група системних гормонів – глюкокортикоїдів. Встановлено, що їх надлишок призводить до пригнічення процесів остеобластогенезу в кістковому мозку, посилення апоптозу остеобластів та остеоцитів і, як наслідок, зниження швидкості формування кісткової тканини [37]. Зокрема, у мишей, які отримували глюкокортикоїди протягом 4 тиж,

знижувалася щільність мінерального матриксу кісткової тканини, що супроводжувалося зменшенням кількості як остеобластів, так і остеокластів, а також їх попередників у кістковому мозку. Ці зміни були пов'язані з трикратним підвищенням рівня апоптозу остеобластів у тканині хребців, а також остеоцитів (на 28 %) кортикальної кістки. Дослідження *in vivo* показали: на ранніх стадіях введення глюкокортикоїдів (1 тиж) рівень остеокластогенезу в кістковому мозку знижувався вдвічі, а кількість остеокластів у тканині кістки подвоювалася. Це змусило авторів припустити, що ефект глюкокортикоїдів на ранніх етапах може бути опосередкований зниженням рівня апоптозу остеокластів і збільшенням часу їх життя [37]. Дослідження *in vitro* показали, що глюкокортикоїди пригнічують продукцію OPG і конкурентно стимулюють продукцію RANKL у культурі кістковомозкових стромальних клітин людини [28]. Загалом, представлені дані свідчать про те, що на першому етапі втрати кісткової маси при глюкокортикоїдному навантаженні переважає механізм подовження строку життя передіснуючих остеокластів, опосередкований RANKL.

Фактором, який впливає на клітинні зміни кісткової тканини за умов надлишку глюкокортикоїдів, може бути пряме пригнічення рівня експресії (BMP-2) – bone matrix protein – і фактора транскрипції (Cbfa1-2) – core binding factor – двох ключових факторів, які беруть участь у регуляції процесів остеобластогенезу, а також у зниженні продукції інсуліноподібних факторів росту, які стимулюють активність Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR2) [11, 61].

Разом з добре вивченими факторами гормональної регуляції – паратиреоїдним гормоном, тиреокальцитоніном, гормонами статевих залоз і глюкокортикоїдами, великий вплив на активацію остеокластів,

порушення балансу між остеобластами і остеокластами здійснюють місцеві фактори мікрооточення, в тому числі клітини імунної системи. Вже порівняно давно було показано, що оброблені мітогенами клітини селезінки продукують потужний фактор, який сприяє резорбції кістки за допомогою активації остеокластів [3]. Здається, що цей остеокластактивуючий фактор являє собою насамперед групову активність деяких прозапальних цитокінів, таких, як ІЛ-1, ІЛ-6, фактори некрозу пухлин α і β , колонієстимулювальні фактори CSF-1 і M-CSF, простагландини. Тому зрозумілим є той факт, що велика кількість продуктів грамнегативних і грампозитивних бактерій, а саме: ліпополісахарид і ендотоксин, мураміддипептид і ліпотьєхова кислота, накопичуючись в осередку запалення, активують вироблення прозапальних медіаторів, чим сприяють резорбції кістки [1].

Як видно з усього вищесказаного, механізми розвитку остеопорозу вивчено вже достатньо добре. Однак незрозумілим залишається лише одне питання – чому незважаючи на загальні прояви старіння організму та закономірності змін гормонального та імунного статусу організму, виникнення остеопорозу спостерігається лише у приблизно 40 % людей?

Існування генетичного контролю стану кісткової тканини було показано ще до прориву в молекулярно-біологічних технологіях, та засноване на аналізі сімейної патології. Згідно з даними генеалогічного обстеження, наявність остеопорозу у найближчих родичів подвоює ризик розвитку цього захворювання [59, 33]. Встановлено також існування більш високого ризику розвитку остеопорозу у жінок порівняно з чоловіками незалежно від раси або країни проживання [15].

Генетичний аналіз локалізації ділянок ДНК, пов'язаних з розвитком остеопенії у мишей, виявив 5 локусів, розташованих на хромосомах 2, 7, 11 і 16 [31]. Зв'язок цих

локусів з розвитком остеопорозу було доведено в експериментах при схрещуванні різних рекомбінантних ліній мишей [62]. Цікавим виявився той факт, що на ділянках ДНК, розташованих поблизу цих локусів, знаходяться більше ніж 12 генів, які відповідають за гомеостаз кісткової тканини, таких, як простагландинсинтетаза, ВМР-2/4-антагоніст, проапоптотичний білок *bax*, ІЛ-11 тощо.

Спроби знайти гени, зміни в структурі яких були б ключовими факторами ризику розвитку остеопорозу та збільшення частоти переломів у старості, призвели до різнонаправлених результатів. Слід відзначити, що пошук маркерних генів вівся в декількох напрямках, розподілити які можна умовно на три великі групи:

Гени, які відповідають за синтез білків, які безпосередньо беруть участь у процесах метаболізму кістки (наприклад білки кісткового матриксу).

Гени, які відповідають за синтез цитокінів, що беруть участь у регуляції процесів ремоделювання кістки (ІЛ та фактори росту).

Гени, які відповідають за синтез гормонів і їх рецепторів.

У першій групі досліджень було показано, що продукція остеокальцину, білка кісткового матриксу, функція якого ще до кінця не встановлена, знаходиться під суворим генетичним контролем [45]. Інші маркери, наприклад білок проколагену І типу, процесінг і звільнення якого починається при синтезі колагену, не дають чіткої картини генетичного зчеплення певних алелей з ризиком розвитку остеопорозу та відрізняються в публікаціях різних авторів (причина цих відмінностей може полягати в расових і територіальних особливостях будови геному та описана у багатьох працях [20, 50, 68]).

Ген колагену ІІ являє собою ще один з найбільш цікавих кандидатів на роль маркерного гена, який пов'язаний з підви-

щенням ризику розвитку остеопорозу. В більш ранніх дослідженнях було встановлено, що поліморфізм І інтрону цього гена залежить від змін щільності кісткової тканини. Наступні роботи показали, що цей зв'язок може бути або сильно вираженим, або зовсім відсутнім при дослідженні популяцій у різних регіонах світу [35, 67].

При вивченні можливих функціональних відмінностей, які виникають внаслідок точкових мутацій цього гена, було встановлено, що І інтрон гена колагену ІІ включає в себе послідовність сайту, що зв'язує регулятор транскрипції Sp1. Поліморфізм цієї ділянки може призводити до зниження ефективності транскрипції гена і, як наслідок, до зниження інтенсивності процесу ремоделювання кістки.

Друга група досліджень встановила приблизно такі самі взаємовідносини поліморфізму генів цитокінів і ризику розвитку остеопорозу, як і для білків кісткового матриксу.

На підставі даних про існування тісного зв'язку між вмістом ІЛ-6 і щільністю кістки на моделі прискорено старіючих мишей [51], було проведено дослідження впливу поліморфізму гена цього цитокіну на розвиток остеопенії у людини. Встановлено, що 3'UTR-поліморфізм гена ІЛ-6, ідентифікований в 17 алелях, ніяк не пов'язаний зі щільністю кісткової тканини в білій і африканській популяціях штату Індіана (США) [65]. Проте дослідження промотора гена ІЛ-6 показало існування тісного зв'язку між GG і GC-поліморфізмом цієї ділянки та щільністю кістки в роботах японських [47, 67], європейських [58], ізраїльських і американських авторів [22], що може свідчити про високу значимість точкових мутацій у регіоні промотора як факторів ризику розвитку захворювання. Крім того відомо, що вміст ІЛ-6 у крові більший у пацієнтів з CC генотипом, ніж GG генотипом промотору гена ІЛ-6 [24].

Встановлено також наявність взаємо-

зв'язку поліморфізму генів фактора некрозу пухлин [47], рецептора OPG [4], ІЛ-1 і антагоніста рецептора ІЛ-1 (ІЛ-1ra) [58], ІЛ-4, епідермального фактора росту, трансформуючого фактора росту- β [34] з розвитком остеопорозу. Хоча залежно від країни, в якій обстежувалися пацієнти, дані можуть бути і прямо протилежними [7].

У третій групі досліджень одним з перших генів, поліморфізм якого почали пов'язувати з розвитком остеопенії, був ген рецептора вітаміну D (VDR). Показано, що поліморфізм 3'-ділянки гена VDR, яка не транскрибується, призводить до порушення стабільності транскриптів гетерологічних генів і у деяких дослідженнях дає ясну картину зв'язку зі щільністю кісткової тканини, а в інших – ні. При дослідженні поліморфізму стартового кодону гена було виявлено залежність між наявністю цього показника та щільністю кістки в мексикано-американській популяції [42] та у японських жінок [5], а також відсутність такої залежності у французів [19].

Припускається, що функціональний зв'язок між будовою гена рецептора вітаміну D3 і станом кісткової тканини з'являється або внаслідок виникнення змін у будові самого гена, або порушення транскрипції розташованих поруч ділянок геному. Хоча наявність змін у найближчих до VDR генах зовсім не виключається, більшість досліджень встановили зв'язок між поліморфізмом гена VDR і станом "вітамін D – ендокринної системи" [64]. Показано, що деякі функціональні порушення виникають внаслідок змін будови послідовності кодонового регіону гена, які призводять або до порушення будови білкової структури рецептора, або до зниження продукції та експресії VDR. Важливо відмітити, що навіть порушення в послідовності стартового фрагмента кодону, які приводять до зменшення розміру білкової молекули рецептора на три амінокислоти, можуть в деяких популяціях

призводити до порушення процесів ремоделювання кісткової тканини [5], а в деяких – ні [44].

В останніх дослідженнях показано, що одиничний ген рецептора вітаміну D має багато промоторів, що призводить до продукції великої кількості транскриптів з певною специфічністю: в різних тканинах розмір молекули рецептора вітаміну може відрізнятися на 10 % [14]. Невелика різниця в балансі між цими ізоформами рецептора в клітинах однієї тканини або різних органів може провокувати порушення в метаболізмі кальцію і кісткової тканини.

Окрім гена VDR, аналіз наявності точкових мутацій був проведений для генів системних гормонів та їх рецепторів, які беруть участь у процесах ремоделювання кісткової тканини. До них відносяться інсуліноподібний фактор росту I (IGF-1) [55], рецептори до кальцитоніну і паратирео-тропного гормону [41], рецептори до естрогенів і тестостерону [43, 63], білкові молекули аполіпопротеїну E [30] тощо.

Крім ідентифікованих генів, був виявлений також зв'язок між щільністю кісткової тканини і поліморфізмом невідомих генів 11 хромосоми в ділянці 11q12-13 [29], 1 хромосоми в ділянці 1p36, 2 хромосоми – 2p23-24, 4 хромосоми – 4qter, 13 хромосоми [16].

Наявність або відсутність зв'язку між поліморфізмом певних генів і станом кісткової тканини підтверджена великою кількістю робіт [20, 38]. Такі протиріччя багато авторів пояснюють існуванням відмінностей у будові геному, в харчуванні (особливо споживанні кальцію та вітаміну D), а також особливостями впливу навколишнього середовища на організм людини в різних регіонах світу [54].

Це припущення не є унікальним, оскільки деякі з відомих патологічних мутацій, які провокують різні захворювання людини, приносять суттєву користь за певних

обставин. Прикладом можуть бути несприйнятливості до малярії людей з уродженою гемоглобінопатією. Виникнення подібних негативних і позитивних ефектів у результаті співіснування алельних відмінностей різних генів є цілком правдоподібною гіпотезою, яка ще потребує фактичного підтвердження. На її користь говорять дані, отримані у великому дослідженні африканської популяції. Було встановлено, що tt генотип гена VDR рідко зустрічається у індивідуумів з хронічною інфекцією, такою, як туберкульоз і гепатит В, але не малярією [9].

Протиріччя у дослідженнях ролі генотипу в розвитку остеопорозу вносять певні незручності в підходах до діагностики та лікування захворювання. Можливими шляхами виходу зі створеної ситуації можуть стати два підходи до досліджень: 1 – визначення залежності між показниками щільності кісткової тканини та поліморфізмом певних генів, характерних тільки для окремих популяцій людей в обмежених регіонах; 2 – пошук комбінації з декількох маркерних генів, які є найбільш характерними для групи ризику розвитку остеопорозу в різних регіонах світу незалежно від раси та факторів навколишнього середовища. Слід відзначити, що обидва підходи нині достатньо широко використовуються. У великій кількості досліджень проводиться скринінг з виявлення залежності між поліморфізмом генів VDR, тестостерону, естрогенів, IGF-1, ІЛ характерних для різних країн і регіонів світу [6, 43, 52, 55, 57].

Водночас встановлено, що надзвичайно високий зв'язок між генотипом VDR і щільністю кістки спостерігається в підгрупі пацієнтів, яких було попередньо відібрано при наявності однотипного генотипу рецептора естрогену [23, 70]. Тісний зв'язок встановлено також між певними алелями VDR і продукцією паратиреоїдного гормону при первинному [10] і вторинному гіперпаратиреоїдизмі [69]. Комбінація специ-

фічних генотипів ІЛ-6 та остеокальцину; або VDR, рецептора до естрогенів типу α та кальційчутливого рецептора (calcium-sensing receptor) виявилась інформативним інструментом для встановлення діагнозу остеопорозу у жінок [17, 68].

Надзвичайно важливе дослідження з вивчення ролі взаємодії різних генів у розвитку остеопорозу було проведено групою авторів з Великобританії. Було показано, що із 23 генів-кандидатів на роль маркерів виникнення остеопорозу найбільше підходять гени ІЛ-1- α , рецептора паратиреоїдного гормону (1 типу), ІЛ-6 і комбінація генів COL1A1/VDR [18].

Таким чином, внутрішньогеномна взаємодія різних генів, а також взаємодія геному людини і тварин з навколишнім середовищем є основними напрямками досліджень останніх років. Розуміння молекулярної фізіології ефектів певних генів, можливо, призведе до розробки більш індивідуалізованої діагностики та лікування захворювання.

I.N.Pishel, L.N.Pashynyan, G.M.Butenko

ROLE OF THE GENETIC FACTORS IN OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT

Osteoporosis which often accompanies the normal aging and a number of pathological conditions is closely related to bone remodeling disturbances. This process is provided mainly by the genesis of osteoblasts and osteoclasts, their activities and interactions. All the above in turn is dependent on numerous systemic and local regulatory factors such as hormones, nutrients, minerals, vitamins, cytokines, their receptors etc. Recently the crucial role of genetic polymorphism of many receptors in bone remodeling, bone loss and susceptibility to osteoporosis development has been shown. This review is devoted to the genetic background of interrelationships among the hormones, cytokines, vitamins and their receptors and discussion of possible sources of discrepancies in data obtained by many authors who studied populations like genetic, diet, life-styles and environmental influences.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутенко Г.М. Остеопороз и иммунная система // Пробл. остеологии. – 1999. – 2, № 3. – С.23–28.
2. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю.

- Глюкокортикоїдіндукований остеопороз. – К: ТМК. – 2002. – 208 с.
3. Abe E., Tanaka H., Ishimi Y. et al. Differentiation-inducing factor purified from conditioned medium of mitogen-treated spleen cell cultures stimulates bone resorption // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1986. – **83**, № 4. – P.5958–5962.
 4. Albagha O.M.E., Tasker P.N., McGuigan F.E.A. et al. Linkage disequilibrium between polymorphisms in the human TNFRSF1B gene and their association with bone mass in perimenopausal women // *Hum. Mol. Genetics.* – 2002. – **11**, № 19. – P.2289–2295.
 5. Arai H., Miyamoto K., 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 Miner. Res.* – 1997. – **12**, № 4. – P.915–921.
 6. Arko B., Praelj J., Komel R. et al. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* – 2002. – **87**, № 9. – P.4080–4084.
 7. Bajnok E., Takacs I., Vargha P. et al. Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist protein gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women // *Bone.* – 2000. – **27**, № 3. – P.559–562.
 8. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – **9**, № 1. – P.207–222.
 9. Bellamy R., Ruwende C., Corrah T. et al. Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene // *J. Infect. Dis.* – 1999. – **179**, № 3. – P.721–724.
 10. Carling T., Ridefelt P., Hellman P. et al. Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function in primary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – **82**, № 10. – P.1772–1775.
 11. Centrella M., Rosen V., Wozney J.M. et al. Opposing effects by glucocorticoid and bone morphogenetic protein-2 in fetal rat bone cell cultures // *J. Cell Biochem.* – 1997. – **67**, № 2 – P.528–540.
 12. Cheleuitte D., Mizuno S., Glowacki J. In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**, № 11 – P.2043–2051.
 13. Costa A.F.P., dos Reis L.M., Ribeiro M.C. et al. Effects of calcitriol on parathyroid function and on bone remodelling in secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – **18**, № 2 – P.743–749.
 14. Crofts L., Hancock M., Morrison N., Eisman J. Multiple promoters direct the tissue-specific expression of novel N-terminal variant human vitamin D receptor gene transcripts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – **95**, № 10. – P.10529–10534.
 15. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – **332**, № 3. – P.767–773.
 16. Devoto M., Shimoya K., Caminis J. et al. First-stage autosomal genome screen in extended pedigrees suggests genes predisposing to low bone mineral density on chromosomes 1p, 2p and 4q // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1998. – **6**, № 1. – P.151–157.
 17. Donath J., Speer G., Poor G. et al. Vitamin D receptor, oestrogen receptor- α and calcium-sensing receptor genotypes, bone mineral density and biochemical markers in Paget's disease of bone // *Rheumatology.* – 2004. – **43**, № 6. – P.692–695.
 18. Duncan E.L., Brown M.A., Sinsheimer J. et al. Suggestive linkage of the parathyroid receptor type 1 to osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – **14**, № 12. – P.1993–1999.
 19. Eccleshall T.R., Garnero P., Gross C. et al. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women: the OFELY study // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – **13**, № 1. – P.31–35.
 20. Eisman J.A. Genetics of osteoporosis // *Endocrine Rev.* – 2000. – **20**, № 6. – P.788–804.
 21. Eriksen E.F., Langdahl B., Vesterby A. et al. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – **14**, № 7. – P.1217–1221.
 22. Ferrari S.L., Garnero P., Emond S. et al. A functional polymorphic variant in the interleukin-6 gene promoter associated with low bone resorption in postmenopausal women // *Arthritis Rheum.* – 2001. – **44**, № 1. – P.196–201.
 23. Gennari L., Becherini L., Masi L. et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women: evidence of multiple gene contribution to bone mineral density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – **83**, № 2. – P.939–944.
 24. Giacconi R., Cipriano C., Albanese F.C.A. The 174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing // *Exp. Gerontol.* – 2004. – **39**, № 4. – P.621–628.
 25. Grey A., Mitnick M.A., Masiukiewicz U. et al. A role of interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo // *Endocrinology.* – 1999. – **140**, № 5. – P.4683–4690.
 26. Guillán C., Martínez P., de Gortázar A.R. et al. Both N- and C-terminal domains of parathyroid hormone-related protein increase interleukin-6 by nuclear Factor- κ B activation in osteoblastic cells // *J. Biol. Chem.* – 2002. – **277**, № 10. – P.28109–28117.
 27. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R. et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells // *Endocrinology.* – 1999. – **140**, № 5. – P.4367–4370.
 28. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L. et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Endocrinology.* – 1999. – **140**, № 5. – P.4382–4389.

29. Johnson M.L., Gong G., Kimberling W. et al. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12–13) // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1997. – **60**, № 4. – P.1326–1332.
30. Kiel D.P., Cupples L.A., Myers R.H. et al. Bone mineral density (BMD), hip fracture and apolipoprotein E (ApoE) genotype // *Bone*. – 1998. – **23**, Suppl.5. – P.S278.
31. Klein R.F., Mitchell S.R., Phillips T.J. et al. Quantitative trait loci affecting peak bone mineral density in mice // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – **13**, № 10. – P.1648–1656.
32. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruwnsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly // *Exp. Gerontol.* – 2004. – **39**, № 5. – P.687–699.
33. Krall E.A., Dawson-Hughes B. Soft tissue body composition: familial resemblance and independent influences on bone mineral density // *J. Bone Miner. Res.* – 1995. – **10**, № 12. – P.1944–1950.
34. Langdahl B.L., Knudsen J.Y., Jensen H.K. et al. A sequence variation: 713–8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene 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**, № 1. – P.289–294.
35. Langdahl B.L., Ralston S.H., Grant S.F., Eriksen E.F. An Sp1 binding site polymorphism in the COL1A1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – **13**, № 8. – P.1384–1389.
36. Lin S.C., Yamate T., Taguchi Y. et al. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow // *J. Clin. Invest.* – 1997. – **100**, № 8. – P.1980–1990.
37. Manolagas S.C., Weinstein R.S. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid – induced osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – **14**, № 6. – P.1061–1066.
38. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocrine Rev.* – 2000. – **21**, № 2. – P.115–137.
39. Manolagas S.C. Estrogen Loss, Cytokines, Macrophages, Lymphocytes, Osteoclasts and Bone Loss: Six Characters in Search of an Author or an Endocrine-Immune System Relay Causing Osteoporosis? // *IBMS BoneKEy*. – 2002. – **1**, № 10. – P.200–212.
40. Martin T.J., Udagawa N. Hormonal regulation of osteoclast function // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1998. – **9**, № 1. – P.6–12.
41. Masi L., Becherini L., Colli E. et al. Polymorphisms of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – **248**, № 1. – P.190–195.
42. McClure L., Eccleshall T.R., Gross C. et al. Vitamin D receptor polymorphisms, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal Mexican-American women // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – **12**, № 1. – P.234–240.
43. van Meurs J.B.J., Schuit S.C.E., Weel E.A.M. et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk // *Human Mol. Gen.* – 2003. – **12**, № 14. – P.1745–1754.
44. Mocharla H., Butch A.W., Pappas A.A. et al. Quantification of vitamin D receptor mRNA by competitive polymerase chain reaction in PBMC: lack of correspondence with common allelic variants // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – **12**, № 5. – P.726–733.
45. 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 polymorphism and circulating osteocalcin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – **89**, № 5. – P.665–669.
46. Okazaki R., Inoue D., Shibata M. et al. Estrogen Promotes Early Osteoblast Differentiation and Inhibits Adipocyte Differentiation in Mouse Bone Marrow Stromal Cell Lines that Express Estrogen Receptor (ER) or Я // *Endocrinology*. – 2002. – **143**, № 3. – P.2349–2356.
47. Ota N., Hunt S.C., Nakajima T. et al. Linkage of human tumor necrosis factor- alpha to human osteoporosis by sib pair analysis // *Genes. Immun.* – 2000. – **1**, № 4. – P.260–264.
48. Ota N., Nakajima T., Nakazawa I. et al. A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone mineral density // *J. Hum. Genet.* – 2001. – **46**, № 5. – P.267–272.
49. Pfeilschifter J., Kriditz R., Pfohl M., Schatz H. Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause // *Endocrinol. Rev.* – 2002. – **23**, № 1. – P.90–119.
50. Pluijm S.M.F., van Essen H.W., Bravenboer N. Collagen type I 1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women // *Annals Rheum. Dis.* – 2004. – **63**, № 1. – P.71–77.
51. Poli V., Balena R., Fattori E. et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion // *EMBO J.* – 1994. – **13**, № 10. – P.1189–1196.
52. Van Pottelbergh I., Goemaere S., Kaufman J. M. Bioavailable Estradiol and an Aromatase Gene Polymorphism Are Determinants of Bone Mineral Density Changes in Men over 70 Years of Age // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**, № 7. – P.3075–3081
53. Prevention and management of osteoporosis // WHO – Geneva, 2003. – 192 P.
54. Ralston S.H. Genetic Control of Susceptibility to Osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – **87**, № 6. – P.2460–2466.
55. Rivadeneira F., Houwing – Duistermaat J.J., Vaessen N. Association between an Insulin – Like Growth Factor I Gene promoter Polymorphism and Bone Mineral Density in the Elderly: The Rotterdam Study // *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab. – 2003. – **88**, № 8. – P.3878–3884.
56. Schoppet M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function // *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – **22**, № 4. – P.549–555.
57. Schuit S.C.E., van Meurs J.B.J., Bergink A.P. Height in Pre- and Postmenopausal Women Is Influenced by Estrogen Receptor Gene Polymorphisms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**, № 1. – P.303–309.
58. Schulte C.M., Dignass A.U., Goebell H. et al. Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2000. – **119**, № 4. – P.909–1020.
59. Seeman E., Tsalamandris C., Formica C. et al. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1994. – **9**, № 5 – P.739–743.
60. Seeman E. Physiology of Aging Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – **95**, № 12 – P.2142–2151.
61. Shi X.M., Chang Z.J., Blair H.C. et al. Glucocorticoids induce adipogenesis of stromal cells by transcriptionally activating PPAR γ 2 // *Bone.* – 1998. – **23**, № 6. – P.S454.
62. Shimizu M., Higuchi K., Bennett B. et al. Identification of peak bone mass QTL in a spontaneously osteoporotic mouse strain // *Mamm. Genome.* – 1999. – **10**, № 1. – P.81–87.
63. Sowers M.F., Jannausch M.L., Liang W., Willing M. Estrogen Receptor Genotypes and Their Association with the 10-Year Changes in Bone Mineral Density and Osteocalcin Concentrations // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – **89**, № 2. – P.733–739 .
64. Sutton A.L.M., MacDonald P.N. Minireview Vitamin D: More Than a «Bone-a-Fide» Hormone // *Mol. Endocrinol.* – 2003. – **17**, № 5. – P.777–791 .
65. Takacs I., Koller DL., Peacock M. et al. Sib pair linkage and association studies between bone mineral density and the interleukin-6 gene locus // *Bone.* – 2000. – **27**, № 1. – P.169–173.
66. Tomkinson A., Gevers E.F., Wit J.M. et al. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – **13**, № 8. – P.1243–1250.
67. Uitterlinden A.G., Burger H., Huang Q. et al. Relation of alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – **338**, № 5. – P.1016–1021.
68. Yamada Y., Ando F., Niino N., Shimokata H. Association of Polymorphisms of Interleukin-6, Osteocalcin, and Vitamin D Receptor Genes, Alone or in Combination, with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese Women and Men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**, № 7. – P.3372–3378.
69. Yokoyama K., Shigematsu T., Tsukada T. et al. ApaI polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease // *Kidney Int.* – 1998. – **53**, № 2. – P.454–458.
70. Willing M., Sowers M., Aron D. et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – **13**, № 4. – P.695–705.