

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА RS2234693 ГЕНА ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА

Майлян Э. А.¹, Чурилов А. В.¹, Немсадзе И. Г.¹, Беседина Е. И.¹, Глазков И. С.²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом №2» (ГБУЗ РК «Симферопольский КРД №2»), 295034, ул. Б. Хмельницкого, 16, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, e-mail: mea095@yandex.ru

For correspondence: Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

Information about authors:

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Churilov A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2420-7156>

Nemsadze I. G., <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

Besedina E. I., <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Glazkov I. S., <https://orcid.org/0000-0003-4027-8835>

РЕЗЮМЕ

Фармакогенетическое тестирование, которое является перспективной технологией персонализированной медицины, уже внедряется в клиническую практику. Фармакогенетический подход особенно необходим при назначении лечения больным остеопорозом, ведь оценить эффект от приема антиостеопоротических препаратов можно только лишь спустя 12 месяцев и более от начала терапии. В связи с вышеизложенным, целью исследования было изучить эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом алендроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора 1 типа (ESR1). Материал и методы. В исследование было отобрано 136 пациентов. Исследования женщинам выполняли дважды - до и спустя 12 месяцев лечения остеопороза, включавшего прием в стандартных дозах алендроновой кислоты. Оценка эффективности 12-ти месячного курса терапии осуществляли по приросту минеральной плотности кости исходя из результатов остеоденситометрии. Полиморфизм rs2234693 гена ESR1 определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Результаты. У женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения препаратом алендроновой кислоты установлен существенный ($p < 0,001$) прирост минеральной плотности в различных участках скелета - поясничных позвонках L1-L4 (4,26% [1,00; 6,95]), проксимальном отделе и шейке левой (2,76% [0,00; 5,95]) и 2,42% [-1,41; 5,53] соответственно) и правой (3,76% [-0,20; 6,65]) и 3,27% [0,00; 7,18] соответственно) бедренных костей. Обладатели генотипа ТТ полиморфизма rs2234693 гена ESR1 имеют более низкий ($p < 0,05$) прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков L1-L4 (2,53% [-0,28; 5,54]) по сравнению со всеми остальными пациентами (4,71% [1,75; 8,08]) или с женщинами, имеющими только генотип СС (5,52% [1,66; 9,12]). Выводы. Тестирование пациентов с постменопаузальным остеопорозом перед назначением антиостеопоротических препаратов на полиморфизм rs2234693 ген ESR1 целесообразно использовать для индивидуализации схем лечения и повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; лечение; алендронат; полиморфизм rs2234693.

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT EFFICIENCY IN WOMEN DEPENDING ON RS2234693 POLYMORPHISM OF ESTROGEN RECEPTOR TYPE 1 GENE

Maylyan E. A.¹, Churilov A. V.¹, Nemsadze I. G.¹, Besedina E. I.¹, Glazkov I. S.²

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

²Simferopol Clinical Maternity Hospital №2, Simferopol, Russia

SUMMARY

Pharmacogenetic testing, that is promising technology for personalized medicine, is already being introduced into clinical practice. Pharmacogenetic approach is especially necessary when prescribing treatment for patients with osteoporosis, because anti-osteoporotic drugs effect can be assessed only after 12 months or more after therapy start. On this basis, aim of study was to estimate alendronic acid effectiveness in women with postmenopausal osteoporosis depending on rs2234693 polymorphism of estrogen receptor type 1 gene (ESR1). Material and methods. 136 patients were included to research. The studies in women were performed twice - before and 12 months after osteoporosis treatment, that included alendronic acid standard doses. Evaluation of 12-month therapy effectiveness was carried out according to bone mineral density increase based on X-ray

osteodensitometry. Genotype of rs2234693 polymorphism of ESR1 gene was determined by real-time PCR. Results. Women with postmenopausal osteoporosis after alendronic acid 12-month course demonstrated significant ($p < 0.001$) mineral density increase in various parts of skeleton - lumbar vertebrae L1-L4 (4.26% [1.00; 6.95]), left proximal region and femoral neck (2.76% [0.00; 5.95] and 2.42% [-1.41; 5.53], respectively) and right ones (3.76% [-0.20; 6.65] and 3.27% [0.00; 7.18], respectively). Patients with TT genotype of ESR1 gene rs2234693 polymorphism had lower ($p < 0.05$) increase in mineral density of lumbar vertebrae L1-L4 (2.53% [-0.28; 5.54]) compared to all other patients (4.71% [1.75; 8.08]) or to women with CC genotype (5.52% [1.66; 9.12]). Conclusion. rs2234693 polymorphism of ESR1 gene testing in patients with postmenopausal osteoporosis before antiosteoporotic drugs prescription should be used for individualization of treatment regimens and therapy effectiveness enhancement.

Key words: postmenopausal osteoporosis; treatment; alendronate; rs2234693 polymorphism.

Постменопаузальный остеопороз (ОП) – это широко распространенное во всем мире заболевание женщин, основной причиной которого является ассоциированное с возрастом снижение продукции эстрогенов. Системное прогрессирующее поражение костной системы, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектуры костной ткани, приводит к снижению прочности кости и увеличению риска переломов [1]. Такие переломы называют низкоэнергетическими, так как развиваются они даже при небольших механических и/или ударных нагрузках.

Чаще всего при ОП возникают переломы предплечья, поясничных позвонков, бедренной кости. Остеопоротические переломы нередко приводят к инвалидизации и существенно снижают качество жизни женщин [2; 3; 4; 5]. Переломы сопровождаются длительной неработоспособностью, ограничением подвижности, нередко прикованностью к постели или инвалидному креслу, неспособностью ухаживать за собой и выполнять простые действия в быту. Кроме того, переломы часто провоцируют психо-эмоциональные расстройства (депрессия, тревожность и т.д.) и обострение имеющейся у женщин в возрасте старше 50 лет различной хронической патологии. Наряду с высокими показателями инвалидизации и летальности, остеопоротические переломы у женщин обуславливают также и большие экономические затраты, направленные на лечение и реабилитацию больных, которые ложатся тяжелым бременем на семейный и государственный бюджеты. Все это определяет актуальность разработки инновационных подходов, направленных на увеличение эффективности лечебно-профилактических мероприятий при постменопаузальном ОП. Одним из перспективных путей совершенствования терапии заболевания является развитие фармакогенетического подхода [6].

Цель исследования – изучить эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом алендроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора 1 типа (ESR1).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работу выполняли на клинических базах Донецкого национального медицинского университе-

та имени М.Горького в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. От всех участников исследования было получено письменное добровольное информированное согласие.

С учетом критериев включения и исключения в исследование было отобрано 136 пациентов. Критерии включения: женский пол, клиническое и лабораторное подтверждение постменопаузы, инструментально доказанный ОП. Критерии не включения: прием женщинами препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани (антиостеопоротические средства, гормональная заместительная терапия и др.), наличие вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет и др.). Предполагая возможность развития побочных эффектов и осложнений на антиостеопоротическую терапию, также учитывали противопоказания к назначению лечебных препаратов, исключали пациентов с обострениями хронических заболеваний, в том числе органов желудочно-кишечного тракта (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и др.).

Исследования женщинам выполняли дважды – до и спустя 12 месяцев лечения ОП. Терапия заболевания включала прием в стандартных дозах алендроновой кислоты (по 70 мг внутрь 1 раз в неделю), а также кальция и холекальциферола (соответственно по 1000 мг и 800 МЕ в сутки). Кроме того, всем женщинам рекомендовали общепринятые лечебно-профилактические мероприятия (сбалансированное питание, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.).

Оценку эффективности 12-ти месячного курса терапии осуществляли по приросту минеральной плотности кости (ΔМПК), выраженному в процентах:

$$\Delta\text{МПК} = [(\text{МПК2} - \text{МПК1}) / \text{МПК1}] \times 100,$$

где МПК1 и МПК2 – значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Денситометрию костной ткани выполняли методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer», HOLOGIC Inc., США). Расчет показателей ΔМПК производили отдельно по

каждому изученному участку скелета – в поясничных позвонках L1-L4, шейках и проксимальных отделах левого и правого бедра. Полиморфизм rs2234693 (-397 T>C, PvuII) гена ESR1 определяли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью коммерческих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета стандартных статистических программ. Использовали непараметрические методы. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25%; Q75%). Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, а для выявления статистически значимых изменений изученных показателей в динамике лечения применяли T-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование показало хорошую эффективность полученной женщинами антиостеопоротической терапии. Это нашло подтверждение

в результатах остеоденситометрии женщин, отражающих существенный прирост плотности кости во всех зонах скелета ($p < 0,001$). Показатели ДМПК (Me [Q25%; Q75%]) в шейке и проксимальном отделе левого бедра составили соответственно 2,42% [-1,41; 5,53] и 2,76% [0,00; 5,95], а в аналогичных зонах справа – 3,27% [0,00; 7,18] и 3,76% [-0,20; 6,65] соответственно. Следует отметить, что прирост плотности костной ткани в поясничных позвонках L1-L4 был значительно выше, чем в зоне шейки левого бедра (4,26% [1,00; 6,95] против 2,42% [-1,41; 5,53]; $p < 0,05$).

Результаты молекулярно-генетических исследований позволили всех пациентов распределить в 3 группы в зависимости от полиморфных вариантов гена ESR1. Среди обследованных женщин гетерозиготный генотип по полиморфизму rs2234693 (CT) имели 72 пациента (52,9%). Обладателей гомозиготных генотипов CC и TT было соответственно 28 (20,6%) и 36 (26,5%). Значения прироста МПК в различных участках скелета женщин трех выделенных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 Ассоциации генотипов полиморфизма rs2234693 гена ESR1 с процентом прироста минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным ОП до и через

1 год после лечения препаратами алендроната, витамина D и кальция

Участок денситометрии	% прироста минеральной плотности кости (Me [Q25%; Q75%]) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs2234693 гена ESR1:			P	P между группами
	TT (группа 1)	TC (группа 2)	CC (группа 3)		
Позвонки L1-L4	2,53 [-0,28; 5,54]	4,39 [1,75; 6,93]	5,52 [1,66; 9,12]	0,018	1-3: <0,05
Шейка левого бедра	2,70 [-1,56; 5,72]	1,59 [-1,66; 5,20]	3,90 [-0,84; 7,60]	0,357	-
Весь проксимальный отдел левого бедра	2,88 [0,42; 5,13]	2,57 [-0,51; 6,69]	2,77 [0,25; 7,34]	0,752	-
Шейка правого бедра	3,20 [-0,75; 5,96]	2,61 [0,0; 8,27]	5,07 [1,97; 8,28]	0,325	-
Весь проксимальный отдел правого бедра	4,89 [0,17; 8,17]	2,12 [-1,12; 5,90]	4,41 [2,75; 8,75]	0,091	-

Анализ показателей прироста минеральной плотности в проксимальных отделах левой и правой бедренных костей в зависимости от полиморфизма rs2234693 показал отсутствие различий между обладателями генотипов CC, CT и TT. Аналогично не было обнаружено ассоциаций генетического фактора и со значениями ДМПК в шейках обеих бедренных костей. Таким образом, существенных различий по значениям ДМПК в вышеуказанных зонах левой и правой бедренных ко-

стей в зависимости от исследованных полиморфных вариантов гена ESR1 у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения установлено не было ($p > 0,05$).

Вместе с тем, следует обратить внимание на результаты денситометрии в поясничных позвонках L1-L4. Было установлено, что женщины с генотипом TT полиморфизма rs2234693 гена ESR1 имели прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков на 2,53% [-0,28; 5,54], что было

значительно меньше ($p < 0,05$), чем у обладателей только генотипа CC (5,52% [1,66; 9,12]) или у всех остальных лиц (4,71% [1,75; 8,08]).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакогенетика является важной составляющей нового направления медицинской науки – персонализированной медицины. Современные молекулярные, генетические технологии позволяют, исходя из индивидуальных характеристик пациентов, устанавливать индивидуальную предрасположенность к различным заболеваниям, прогнозировать ответ на те, или иные лечебно-профилактические вмешательства. Знание фармакогенетических свойств лекарственных препаратов позволяет определять их безопасность и предсказывать их эффективность для каждого индивидуума. Фармакогенетическое тестирование, которое является перспективной технологией персонализированной медицины, уже внедряется в клиническую практику. Фармакогенетический подход начали использовать при выборе нестероидных противовоспалительных препаратов, средств для коррекции гемостаза, лечения анемических состояний, психических и отдельных инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии и т.д. При этом фармакогенетике ОП до настоящего времени уделялось значительно меньше внимание.

Вместе с тем практический врач особенно нуждается в фармакогенетическом тестировании при лечении больных ОП [6; 7]. Ведь оценить эффект от назначенных антиостеопоротических препаратов можно только лишь спустя, как минимум, 12 месяцев. И если выбранный для лечения препарат окажется не эффективным, то для женщины 1 год будет потрачен напрасно. И в течение всего этого года, несмотря на выполнение рекомендаций врача, у нее будет сохраняться высокий риск развития перелома.

В нашей работе генетическим фактором риска низкого терапевтического эффекта в ответ на 12 месячный курс лечения алендронатом является генотип TT полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Следует отметить, что с вышеуказанным генотипом связывают также высокую скорость потери костной массы в постменопаузе, развитие постменопаузального ОП и повышенный риск переломов [8; 9; 10; 11; 12]. В противовес генотипу TT другой гомозиготный профиль полиморфизма rs2234693 (CC) считают защитным генетическим маркером в отношении ОП.

Высокий риск остеопоротических нарушений, так же как и низкий эффект от приема алендроната у женщин с генотипом TT полиморфизма rs2234693 ген ESR1, по всей видимости, обусловлены одной и той же причиной. Ген ESR1 кодирует

эстрогеновые рецепторы альфа ER- α [13]. Полиморфный же вариант вышеуказанного гена, как считается, способен изменять структурно-функциональные свойства рецептора. Как следствие, чувствительность их к эстрогенам снижается. А ведь известно, что в результате связывания со своими рецепторами на клетках костной ткани эстрогены способны активировать в остеобластах и остеокластах десятки генов [14]. Результатом этого является повышение функциональной активности остеобластов и остеоцитов, увеличение апоптоза остеокластов и ингибция остеокластогенеза. Нарушение же функции ER- α вследствие генетической мутации может сопровождаться снижением благоприятных регулирующих эффектов эстрогенов на костную ткань и усилением ее резорбции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты остеоденситометрии женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения препаратом алендроновой кислоты свидетельствуют о существенном приросте минеральной плотности в различных участках скелета – поясничных позвонках L1-L4, проксимальных отделах и шейках левой и правой бедренных костей ($p < 0,001$). При этом эффективность лечения ассоциирована с полиморфизмом rs2234693 ген ESR1. Обладатели генотипа TT вышеуказанного полиморфизма имеют более низкий прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков L1-L4, чем у всех остальных пациентов (CC+CT) или у женщин только с генотипом CC ($p < 0,05$). Результаты тестирования пациентов с постменопаузальным ОП перед началом терапии на полиморфизм rs2234693 ген ESR1 может быть полезным для практического врача при выборе препарата для каждой конкретной женщины и индивидуализации схем лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eastell R., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.
2. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Дегтярев А. А., Ганерт О. А., Романова М. А., Сеницына О. С., Белов М. В., Абиссова И. Ю. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости. *Остеопороз и остеопатии.* 2015;18(3):3-8.

1. Поворознюк В. В., Орлик Т. В. Качество жизни и вертебральный болевой синдром у женщин старших возрастных групп с низкими показателями минеральной плотности костной ткани. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015;(1):89-93.

2. Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю., Гладкова Е. Н., Евстигнеева Л. П., Ершова О. Б., Каронова Т. Л., Кочиш А. Ю., Никитинская О. А., Скрипникова И. А., Торопцова Н. В., Арамисова Р. М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24 (1):155-168.

3. Солодовников А. Г., Лесняк О. М., Добровольская О. В. Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):48-54.

4. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;28(6):783-93.

5. Монахова А. И., Егорова Е. В., Лялина В. В., Сторожаков Г. И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы. Лечебное дело. 2013;(3):53-58.

6. Kurt O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Isbir T., Seyhan M. F., Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. Mol Biol Rep. 2012;39(6): 6723-6730. doi: 10.1007/s11033-012-1496-0.

7. Tang L., Cheng G.L., Xu Z. H. Association between estrogen receptor α gene (ESR1) PvuII (C/T) and XbaI (A/G) polymorphisms and hip fracture risk: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):e82806. doi: 10.1371/journal.pone.0082806.

10. Tural S., Kara N., Alayli G., Tomak L. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women. Gene. 2013;515(1):167-172. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.041.

11. Wang J., Feng G., Li H., Li W., Pan Z., Wang J. Estrogen receptor α (ESR1) IVS1-397T>C polymorphism lowers risk of fracture. Int J Clin Exp Med. 2015;8(8):12696-12705.

12. Майлян Э. А., Игнатенко Г. А., Резниченко Н. А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Забайкальский медицинский вестник. 2018;(1):45-51.

13. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun. 2014;452(2):287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141

14. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоделирования костной ткани. Проблемы остеологии. 2013;(4):19-23.

лирования костной ткани. Проблемы остеологии. 2013;(4):19-23.

REFERENCES

1. Eastell R., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.

2. Ershova O. B., Belova K. Yu., Degtyarev A. A., Ganert O. A., Romanova M. A., Sinitsyna O. S., Belov M. V., Abissova I. Yu. Analysis of mortality in patients with a fracture of the proximal femur. Osteoporosis and Osteopathy. 2015;18(3):3-8. (In Russ.).

3. Povoroznyuk V. V., Orlik T. V. Quality of life and vertebral pain syndrome in older women with low bone mineral density. Journal of Grodno State Medical University. 2015;(1):89-93. (In Russ.).

4. Lesnyak O. M., Baranova I. A., Belova K. Yu., Gladkova E. N., Evstigneeva L. P., Ershova O. B., Karonova T. L., Kochish A. Yu., Nikitinskaya O. A., Skripnikova I. A., Toroptsova N. V., Aramisova R. M. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medico-social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-168. (In Russ.).

5. Solodovnikov A. G., Lesnyak O. M., Dobrovolskaya O. V. Quality of life of patients with osteoporotic vertebral fracture. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(1):48-54. (In Russ.).

6. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;28(6):783-93.

7. Monakhova A. I., Egorova E. V., Lyalina V. V., Storozhakov G. I. Pharmacogenetics of bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Literature review. General medicine. 2013;(3):53-58. (In Russ.).

8. Kurt O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Isbir T., Seyhan M. F., Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. Mol Biol Rep. 2012;39(6):6723-6730. doi:10.1007/s11033-012-1496-0.

9. Tang L., Cheng G.L., Xu Z. H. Association between estrogen receptor α gene (ESR1) PvuII (C/T) and XbaI (A/G) polymorphisms and hip fracture risk: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):e82806. doi:10.1371/journal.pone.0082806.

10. Tural S., Kara N., Alayli G., Tomak L. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women. Gene. 2013;515(1):167-172. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.041.

11. Wang J., Feng G., Li H., Li W., Pan Z., Wang J. Estrogen receptor α (ESR1) IVS1-397T>C

polymorphism lowers risk of fracture. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):12696–12705.

11. Maylyan E. A., Ignatenko G. A., Reznichenko N.A. Risk of postmenopausal osteoporosis and cytokine levels depending on the rs2234693 polymorphism of the ESR1 gene. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2018;(1):45-51. (In Russ.).

12. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(2):287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141

13. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. The modern ideas about the mechanisms of the direct estrogen-associated regulation of the bone tissue remodeling processes. *Problems of osteology.* 2013;(4):19-23. (In Russ.).

