

А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ОСТЕОПОРОЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Остеопороз (ОП) – это заболевание, характеризующееся снижением минеральной плотности кости (МПК) и повышенным риском переломов, является результатом сложного взаимодействия между факторами окружающей среды и генетической детерминантой. Исследования по изучению роли наследственности показали, что МПК, ультразвуковые характеристики,

□ **Обзоры и лекции**

состояние скелетной геометрии и метаболизма костной ткани, имеют значимую наследственную предрасположенность.

Проведение полногеномного поиска ассоциаций и глубокое изучение сочетания редких одиночных нуклеотидных полиморфизмов позволит расширить представления о роли генетических факторов и новых терапевтических целях для профилактики переломов.

Ключевые слова: остеопороз, одиночные нуклеотидные полиморфизмы, костная ткань, минеральная плотность кости, переломы.

A. P. Shepelkevich, Yu. V. Dydyshko

MODERN APPROACHES TO IDENTIFICATION OF GENETIC PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS

Osteoporosis, which is characterized by reduced bone mineral density (BMD) and an increased risk of fragility fractures, is the result of a complex interaction between environmental factors and genetic variants that confer susceptibility. Heritability studies have shown that BMD and other osteoporosis-related traits such as ultrasound properties of bone, skeletal geometry and bone turnover have significant inheritable components. Further meta-analyses of genome-wide association studies (GWAS) data and deep resequencing of rare variants will uncover more novel susceptibility loci and ultimately provide possible therapeutic targets for fracture prevention.

Key words: osteoporosis, single nucleotide polymorphisms, bone tissue, bone mineral density, fractures.

Остеопороз (ОП) является распространенным заболеванием скелета, характеризуется низкой минеральной плотностью кости (МПК) и нарушением ее микроархитектоники с последующим повышением хрупкости и склонности к переломам [13]. Медико-социальная значимость ОП обусловлена, прежде всего, последствиями основного клинического проявления данного заболевания – переломов скелета [3]. В настоящее время расходы на лечение и реабилитацию пациентов с ОП только в США превышают 19 миллиардов долларов в год [13].

ОП является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов [4]. Среди последних выделяют – питание, физическую активность, возраст, пол, семейный анамнез в отношении переломов, прием лекарственных средств, наличие сопутствующей патологии. Важность наследственных факторов в развитии ОП [25, 33] (таблица 1).

В настоящее время обсуждается гипотеза о многофакторности аллельной архитектуры ОП, в то время как вклад отдельного одиночного нуклеотидного полиморфизма (ОНП) при этом имеет незначительный эффект. То есть, для клинической манифестации заболевания необходимо сочетание различных полиморфизмов и их взаимодействие с факторами окружающей среды [20].

Таблица 1. Роль генетической детерминанты состояния костной ткани

Параметр	Генетическая детерминация (%)
Микроархитектоника кости	40–60%
Вариабельности МПК, размер и геометрия кости:	60–85%
• в области позвоночника	56%
• в области шейки бедра	53%
• в области запястья	71%
Наличие переломов	25–50%

В последнее десятилетие значительный прогресс достигнут в воспроизводимости идентификации генов, влияющих на развитие ОП. В 2007 впервые проведен полногеномный поиск ассоциаций (ППА), в котором были проанализированы от нескольких сотен тысяч до более миллиона ОНП у тысяч лиц. Результаты исследования успешно используются до сих пор для определения общих генетических вариантов (с небольшой частотой аллелей около 5%), связанных с наиболее распространенными заболеваниями человека [11].

Одним из стандартизированных критериев диагностики ОП является низкая МПК, определение которой проводится методом двойной рентгеновской абсорбциометрии осевого скелета. Кроме того, оценка других, связанных с ОП фенотипических характеристик, таких как геометрия кости, УЗ-характеристики костной ткани, также предоставляет важную информацию для прогнозирования переломов [14] и оценки ответа на лечение ОП [8].

При изучении состояния МПК у близнецов, а также в семьях с подтвержденным диагнозом ОП, выявлена высокая генетическая детерминация (60–85%) достижения пика МПК, а также скорости ее потерь [9]. Исследования роли семейной наследственности подтвердили, что фенотипические особенности, имеющие отношение к патогенезу ОП, такие как ультразвуковые свойства кости и костная геометрия, имеют значительные наследственные компоненты [1].

По результатам проведения сегрегационного исследования, цель которого заключалась в сравнении различных вероятностных моделей с имеющимися семейными данными, R. Gueguen и соавт. [9] показали, что регулирование МПК и других параметров ассоциированных с развитием ОП определяется последствиями реализации нескольких генов с относительно небольшим фенотипическим вкладом.

Для оценки наследственной предрасположенности первоначально изучали связь наследуемого при-

знака и конкретного гена. Дальнейшее изучение генотипа пациентов с подтверждённым диагнозом ОП и исследование генов, потенциально влияющих на формирование и состояние костной ткани, позволило выделить некоторые ОНП, ассоциированные с развитием ОП, выделив потенциальные гены-кандидаты. Однако лишь геномный подход в изучении ассоциации генов дал четкие и воспроизводимые результаты. На сегодняшний день проведено более 20 ППА для лечения ОП и связанных с ним параметров.

Клинико-генеалогический метод (КГМ). Анализ генетической связи исторически используется для выделения определенных генетических локусов, связанных с характерным признаком для наследственных заболеваний. Этот подход основан на принципе идентичности по происхождению фенотипической информации вследствие реализации определенных генов, передающих восприимчивость к болезни [29]. Данный метод является значимым для выявления гена-«возбудителя» моногенных заболеваний костной ткани. Однако для сложных заболеваний выявление генов предрасположенности пика оказалось достаточно проблематично, и выявленные локусы не часто были использованы для лечения ОП [29]. В многочисленных исследованиях по изучению КГМ и роли определенных генов в формировании низкой МПК и других фенотипических характеристик ОП, таких как переломы шейки бедра [26] и ультразвуковые параметры костной ткани [36] были получены неоднозначные, иногда противоречивые данные. Тем не менее, даже масштабный мета-анализ из девяти иссле-

дований КГМ (всего $n = 11\ 842$) не выявил достоверных генетических детерминант низкой МПК [12].

Вероятно, полученные данные отражают тот факт, что состояние МПК имеет полигенную детерминацию с довольно незначительным вкладом каждого отдельного гена, что трудно обнаружить обычным анализом генетической связи.

Исследование генов-кандидатов. До проведения исследований ППА широко использовалось изучение ОНП генов, потенциально влияющих на формирование и состояние костной ткани, так называемых генов-кандидатов (таблица 2).

Данные исследования широко используются для идентификации генов, которые имеют важную роль в патогенезе развития заболевания. Исследования ОНП в сочетании с точным выявлением искомого генетического полиморфизма остаются привлекательным и эффективным способом изучения новых генов-кандидатов. Необходимо учитывать также высокую пропускную способность метода секвенирования и тенденцию к снижению его себестоимости. Однако изучение ОНП генов-кандидатов часто дает ложные и невозпроизводимые результаты. Это объясняется тем, что статистическая мощность, необходимая для обнаружения данных ассоциаций ограничена, если не учитываются редкие ОНП. Кроме того, другие факторы, такие как этническая принадлежность, пол, возраст и статус менопаузы, могут приводить к совершенно разным результатам.

В недавнем исследовании по изучению генов-кандидатов была сделана попытка преодолеть эти

Таблица 2. Гены-кандидаты, перспективные в отношении развития ОП

Обозначение гена	Название гена	Локализация гена
ARHGEF3	Фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (GeF)3	3p14–p21
COL1A1	Альфа цепь коллагена 1-го тип	17q21.33
CYP19A1	Цитохром P450, семейство 19, подсемейство A, полипептид 1	15q21.1
DBP	D-сайт альбумина (промоутер-связывающий белок, альбумин D-Box)	19q13.3
ESR1	Эстрогеновый рецептор 1-го типа	6q25.1
ESR2	Эстрогеновый рецептор 2-го типа	14q
FLNB	Бетта-цепьфиламинаВ,	3p14.3
FOXC2	Forkhead box C2	16q24.3
ITGA1	Альфа-цепьинтегрин 1-го типа	5q11.2
LRP5	Рецептор-белок, связанный с ЛППП 5	11q13.4
MTHFR	5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза	1p36.3
PTH	Паратиреоидный гормон	11p15.3–p15.1
RHOA	RHOA (Ras homologue gene family, member A)	3p21.3
SFRP1	SFRP1 (Secreted frizzled-related protein 1)	8p12–p11.1
SOST	Sclerosteosis	17q11.2
SPP1	Остеопонтин (секреторный фосфопротеин 1-го типа)	4q21–q25
TNFSF11	RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB)	13q14
TNFRSF11A	RANK (рецептора активатора ядерного фактора κB)	18q22.1
TNFRSF11B	OPG (остеопротегерин)	8q24
VDR	VDR (рецептор витамина Д)	12q13.11
WNT10B	Белок Wnt-10b	12q13

сложности путем стандартизации генотипирования и фенотипирования данных, полученных на большой выборке (n = 19 195 жителей Европы) в ходе пяти международных, многоцентровых популяционных исследований. В этом исследовании [29] проводилось генотипирование генома в целом, но авторы ограничили свой анализ оценкой 150 генов-кандидатов и 36 016 ОНП. Были обнаружены доказательства для объединения только 9 из 150 (6%) генов-кандидатов, ранее предложенных для выявления генетической детерминации ОП. Эти результаты позволяют предположить, что гены-кандидаты, определяющие состояние МПК, редко наследуются в больших консорциумах при стандартизированной методике фенотипирования и генотипирования.

Полногеномный поиск ассоциаций (ППА).

Одним из наиболее перспективных современных методов, применяемых для идентификации локусов сложных признаков, является метод полногеномного поиска ассоциаций (ППА, Genome-Wide Association, GWA) [21]. При полногеномном поиске ассоциаций сотни тысяч ОНП, покрывающих геном, типировуются в группах фенотипированных людей. Изучение ассоциации между распределением генотипов и фенотипа позволяет установить связь между аллельной вариацией в некотором геномном регионе и исследуемым признаком. При проведении данного исследования составляются подробные карты общих ОНП (с частотой редкого аллеля более 5%), которые охватывают геном человека с целью поиска частотных различий аллелей между исследуемой и контрольной картой или изменений генотипа, который может объяснить новый признак. Для подтверждения роли определенных ОНП в возникновении конкретной патологии необходимы многочисленные наблюдения [17]. Основное преимущество ППА над исследованием генов –

кандидатов в том, что они предполагают возможность идентификации новых ОНП и их ассоциаций.

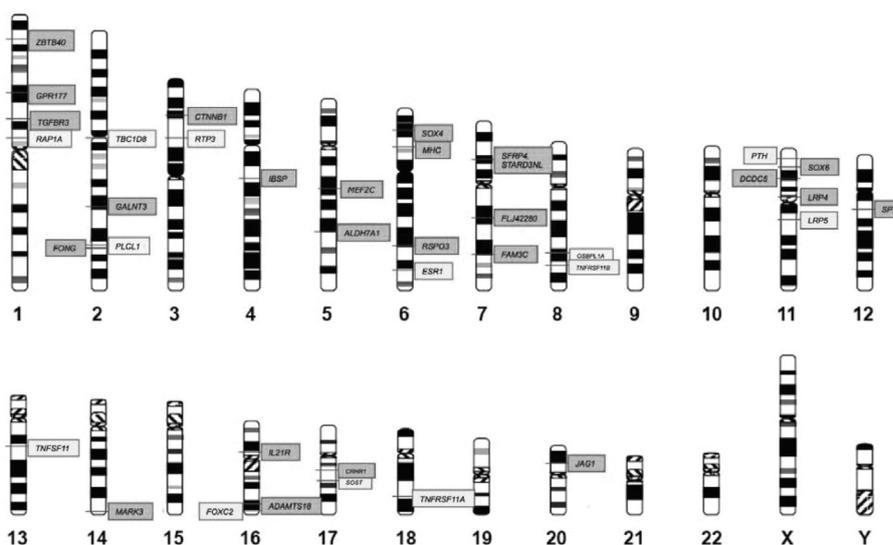
Впервые в 2007 D. P. Kiel и соавт. опубликовали первый ППА остеопороза [15]. Было проведено генотипирование более 100 000 ОНП у 1141 человек и выделены 40 ОНП, потенциально связанных с фенотипом костной ткани. Однако из-за ограничений размера выборки и ряда других факторов, достоверность генетической связи с состоянием костной ткани ни для одного из выделенных ОНП не была подтверждена.

В 2008 году в результате проведения двух ППА [29] обнаружены 9 ОНП, определяющих состояние МПК. В данных исследованиях было генотипировано более 300 000 ОНП. В последующие годы отмечается большой интерес в изучении генетической детерминации состояния костной ткани в рамках ППА [6, 10, 16, 19, 32, 35, 40]. По данным последних работ потенциально определяющими норму и патологию формирования костной ткани признаны следующие ОНП: VDR [22], LRP5 [29,32], ESR1 [32,35], SOST [35], TNFRSF11B [29, 32], TNFSF11 [5,32,35], TNFRSF11A [32], PTH [10], COL1A1 [24,38] и FOXC2 [32] (рисунк 1).

Перспективные направления в изучении генетических предикторов ОП.

Изучения сочетания и последовательности полиморфизмов генов подтвердили, что ОП определяется большим количеством общих вариантов, каждый из которых самостоятельно вносит небольшой эффект. С точки зрения известной функции генов, подтвержденной в изучении генов-кандидатов и ППА, можно выделить следующие направления исследования состояния костной ткани:

1. Метаболизм витамина Д (VDR, DBP).
2. Эстроген-опосредованное влияние (ESR1, ESR2, CYP19A1).



Маркировка локусов: синим обозначены локусы, определяющие состояние МПК, желтым – другие фенотипические характеристики состояния костной ткани, зеленым – достоверно подтвержденные в рамках ППА причастные к развитию ОП полиморфизмы

Рисунок 1. ОНП, потенциально определяющие фенотип костной ткани

3. Wnt-сигнальный путь (LRP5, SOST, WNT10B, sFRP1, FOXC2, LRP4, GPR177, CTNNA1).

4. Взаимодействие RANKL/RANK/OPG системы (TNFSF11, TNFRSF11A, TNFRSF11B).

Полиморфизмы генов, выявленные в ППА, вносят вклад в открытие новых биологических механизмов регуляции костного метаболизма. Проведение ППА позволило более глубоко изучить генетические основы формирования ОП. Применений нового поколения технологий, в частности – ресеквенирования, позволит на новом методологическом уровне исследовать механизмы наследственности и фенотипической реализации признаков.

Одним их важнейших инновационных аспектов ППА является возможность выявления совершенно новых белков, роль которых ранее не была известна в развитии костной патологии. Кроме того, несмотря на установленную генетическую детерминацию развития ОП для ряда выше указанных ОНП, механизмы их фенотипической реализации до сих пор не описаны.

Так же очевидно, что дисперсия, применяемая для идентификации ОНП в ППА, является очень низкой. В исследовании F. Rivadeneira и соавт., дисперсия фенотипа составила около 2,9% для 15-ти ОНП с высокой потенциальной связью с МПК поясничного отдела позвоночника, и 1,9% – для 10-ти ОНП, детерминирующих состояние МПК в области шейки бедра [32]. Учитывая высокую роль наследственности в формировании МПК и низкий процент дисперсии общих вариантов, логично предположить, что существуют и другие источники вариации в геноме.

Редкие варианты пар оснований с частотой менее 1% являются одним из таких источников вариации. С появлением доступных технологий ресеквенирования, способность идентифицировать и точно количественно оценить редкие варианты в настоящее время стало возможным. Известно, что именно редкие варианты играют более значимую роль для оценки риска развития патологических состояний [2]. Изучение фенотипической реализации редких ОНП уже привело к более глубокому пониманию этиологии ряда распространенных заболеваний.

Существуют данные о том, что разностороннее изучение редких вариантов пар оснований приведет к открытию новых важных направлений в лечении ОП [5]. Генетическая изменчивость в идентифицированных полиморфизмах генов дает возможность определить приоритет некоторых лекарственных средств для людей с определенным генотипом посредством проведения фармакогенетических исследований. Кроме того, данные исследования могут выявить наличие побочных эффектов лечения ОП у пациентов с конкретным генотипом. Указанные направления исследований делают возможным совершенствование помощи пациентам с ОП на основании использования генной информации.

Цель проведения генетических исследований является более глобальной нежели идентификация

вариантов наследственности. Во-первых, полученная информация обеспечит достижение терапевтического эффекта после детально проведенных клинических исследований. Во-вторых, остается открытым вопрос о прогнозировании риска развития патологии костной ткани с учётом наличия информации о генотипе пациента.

Исследования по изучению генетических предикторов ОП продолжаются, однако наличие на сегодняшний день описания большого набора общих вариантов пар оснований, воспроизводимо связанных с ОП, представляет собой существенный прогресс в понимании генетических и биологических основ этого заболевания.

Литература

1. Arden, N. K. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins / N. K. Arden [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1996. – N 11. – P. 530–534.
2. Bodmer, W. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases / W. Bodmer, C. Bonilla // *J. Nature Genetics*. – 2008. – N 40. – P. 695–701.
3. Burge, R. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025 / R. Burge [et al.] // *J of Bone and Mineral Research*. – 2007. – N 22. – P. 465–475.
4. Chakravarti, A. Nature, nurture and human disease / A. Chakravarti, P. Little // *J. Nature*. – 2003. – N 421. – P. 412–414.
5. Cirulli, E. T. and Goldstein, D. B. (2010) Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nature Reviews. Genetics* 11, 415–425.
6. Duncan, E. L. et al. (2011) Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk. *PLoS Genet* 7, e1001372.
7. Fang, Y. Vitamin D binding protein genotype and osteoporosis / Y. Fang [et al.] // *J. Calcified Tissue International*. – 2009. – N 85. – P. 85–93.
8. Greenspan, S. L. Effect of hormone replacement, alendronate, or combination therapy on hip structural geometry: a 3-year, double-blind, placebo-controlled clinical trial / S. L. Greenspan [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2005. – N 20. – P. 1525–1532.
9. Gueguen, R. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families / R. Gueguen [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 1995. – N 10. – P. 2017–2022.
10. Guo, Y. IL21R and PTH may underlie variation of femoral neck bone mineral density as revealed by a genome-wide association study / Y. Guo [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – N 25. – P. 1042–1048.
11. Hindorf, L. A. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and trait / L. A. Hindorf [et al.] // *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2009. – N 106. – P. 9362–9367.

12. *Ioannidis, J. P.* Meta-analysis of genome wide scans provides evidence for sex and site specific regulation of bone mass / J. P. Ioannidis [et al.] (2007) *Journal of Bone and Mineral Research* 22, 173–183.

13. *Kanis, J. A.* Assessment of osteoporosis at the primary health-care level / J. A. Kanis on behalf of the World Health Organization Scientific Group – University of Sheffield, United Kingdom, 2007. – 287 p.

14. *Kaptoge, S.* Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by hip structural analysis in the study of osteoporotic fractures / S. Kaptoge [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2008. – N 23. – P. 1892–1904.

15. *Kiel, D. P.* Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study / D. P. Kiel [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2007. – N 8, Suppl 1. – S. 14.

16. *Kou, I. et al.* (2011) Common variants in a novel gene, FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS One* 6, e19641.

17. *Kruglyak, L.* The road to genome-wide association studies / L. Kruglyak // *J. Nature Reviews. Genetics*. – 2008. – N 9. – P. 314–318.

18. *Lai, B. M.* Estrogen receptor alpha CA dinucleotide repeat polymorphism is associated with rate of bone loss in perimenopausal women and bone mineral density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women / B. M. Lai [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2008. – N 19. – P. 571–579.

19. *Liu, Y. Z. et al.* (2008) Identification of PLCL1 gene for hip bone size variation in females in a genome-wide association study. *PLoS One* 3, e3160

20. *Manolio, T. A.* Finding the missing heritability of complex diseases / T. A. Manolio [et al.] // *J. Nature*. – N 461. – P. 747–753.

21. *Manolio, T. A.* Genes, environment, health, and disease: facing up to complexity / T. A. Manolio, F. S. Collins // *J. Human Heredity*. – 2007. – N 63. – P. 63–66.

22. *Moffett, S. P.* Association of the VDR translation start site polymorphism and fracture risk in older women / S. P. Moffett [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2007. – N 22. – P. 730–736.

23. *Mullin, B. H.* Further genetic evidence suggesting a role for the RhoGTPase-RhoGEF pathway in osteoporosis / B. H. Mullin [et al.] // *J. Bone*. – 2009. – N 45. – P. 387–391.

24. *Mullin, B. H.* Identification of a role for the ARHGEF3 gene in postmenopausal osteoporosis / B. H. Mullin [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2008. – N 82. – P. 1262–1269.

25. *Ng, M. Y.* Effect of environmental factor and gender on the heritability of bone mineral density and bone size / M. Y. Ng [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 2006. – N 70. – P. 428–438.

26. *Peacock, M.* Sex-specific quantitative trait loci contribute to normal variation in bone structure at the proximal femur in men / M. Peacock [et al.] // *J. Bone*. – 2005. – N 37. – P. 467–473.

27. *Riancho, J. A.* Association of the aromatase gene alleles with BMD: epidemiological and functional evidence /

J. A. Riancho [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – N 24. – P. 1709–1718.

28. *Riancho, J. A.* MTHFR polymorphism and bone mineral density: meta-analysis of published studies / J. A. Riancho, C. Valero, M. T. Zarrabeitia // *J. Calcified Tissue International*. – 2006. – N 79. – P. 289–293.

29. *Richards, J. B.* Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study / J. B. Richards [et al.] // *J. Lancet*. – 2008. – N 371. – P. 1505–1512.

30. *Richards, J. B.* Collaborative metaanalysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture / J. B. Richards [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – N 151. – P. 528–537.

31. *Rivadeneira, F.* Estrogen receptor beta (ESR2) polymorphisms in interaction with estrogen receptor alpha (ESR1) and insulin-like growth factor I (IGF1) variants influence the risk of fracture in postmenopausal women / F. Rivadeneira [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2006. – N 21. – P. 1443–1456.

32. *Rivadeneira, F.* Twenty bone-mineral density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies / F. Rivadeneira [et al.] // *J. Nature Genetics*. – 2009. – N 41. – P. 1199–1206.

33. *Sigurdsson, G.* Impact of genetics on low bone mass in adults / G. Sigurdsson [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2008. – N 23. – P. 1584–1590.

34. *Sims, A. M.* Genetic analyses in a sample of individuals with high or low BMD shows association with multiple Wnt pathway genes / A. M. Sims [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2008. – N 23. – P. 499–506.

35. *Styrkarsdottir, U.* New sequence variants associated with bone mineral density / U. Styrkarsdottir [et al.] // *J. Nature Genetics*. – 2009. – N 41. – P. 15–17.

36. *Wilson, S. G.* A genome-screen of a large twin cohort reveals linkage for quantitative ultrasound of the calcaneus to 2q33–37 and 4q12–21 / S. G. Wilson [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2004. – N 19. – P. 270–277.

37. *Wilson, S. G.* Common sequence variation in FLNB regulates bone structure in women in the general population and FLNB mRNA expression in osteoblasts in vitro / S. G. Wilson [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – N 24. – P. 1989–1997.

38. *Yazdanpanah, N.* The 1997 G/T and Sp1 polymorphisms in the collagen type I alpha1(COL1A1) gene in relation to changes in femoral neck bone mineral density and the risk of fracture in the elderly: the Rotterdam study / N. Yazdanpanah [et al.] // *J. Calcified Tissue International*. – 2007. – N 81. – P. 18–25.

39. *Yerges, L. M.* High-density association study of 383 candidate genes for volumetric BMD at the femoral neck and lumbar spine among older men / L. M. Yerges [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2009. – N 24. – P. 2039–2049.

40. *Zhao, L. J.* Genome-wide association study for femoral neck bone geometry / L. J. Zhao [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – N 25. – P. 320–329.

Поступила 6.03.2014 г.