

ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ЛОКОМОТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

УДК 575.1

© А. С. Козлова¹, А. О. Пятибрат², Г. В. Бузник³, С. Б. Мельнов¹, П. Д. Шабанов³¹Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова, Минск, Беларусь;²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург;³ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

молекулярная генетика; генетические предикторы; заболевания опорно-двигательного аппарата; экстремальные нагрузки; остеопороз; спортивная травма.

Резюме

В статье изложены основные результаты теоретического анализа имеющихся на данный момент сведений о возможностях и перспективах использования молекулярно-генетических маркеров для определения предрасположенности к заболеваниям опорно-двигательного аппарата у спортсменов и последующих регенеративных возможностей организма. Выявлены основные генетические маркеры, ассоциированные с устойчивостью спортсменов к травматизму. Показано, что одним из наиболее важных для исследования факторов является генетическая склонность к остеопорозу.

ВВЕДЕНИЕ

Современный спорт, особенно спорт высоких достижений, характеризуется жесткой, конкурентной и бескомпромиссной борьбой, предъявляя очень высокие требования к организму спортсмена. В своем стремлении добиться успеха каждый спортсмен так или иначе идет на превышение порога собственных возможностей, что часто закономерно ведет к развитию профессиональных заболеваний. Говоря о наиболее значимых профессиональных заболеваниях в спорте высших достижений, можно выделить нарушения работы опорно-двигательного аппарата (ОДА), посттравматические заболевания головного мозга и сердечно-сосудистые патологии [58].

К наиболее распространенным заболеваниям ОДА среди спортсменов относятся ушибы, травмы связочно-суставного аппарата (растяжения, вывихи, разрывы, остеоартроз), разрывы мышц и переломы костей.

Согласно данным Национальной ассоциации студенческого спорта (NCAA), собранным в течение 16 лет по 16 различным видам спорта (более миллиона спортивных отчетов), в период с 1988/1989 по 2003/2004 год было зарегистрировано 182 тысячи спортивных травм. Также было уста-

новлено, что более 50% видов повреждений связано с повреждением нижних конечностей. Травмы верхних конечностей происходили с частотой 18,3% во время соревнований и 21,4% в ходе тренировок, повреждения шеи и головы — с частотой 9,8 и 12,8% соответственно. При этом наиболее распространенной травмой в обоих случаях оказалось растяжение связок голеностопного сустава, на которое пришлось около 15% всех зарегистрированных травм (от 3% в женском хоккее до 26% в мужском баскетболе) [14]. Ушибы и повреждение передней крестообразной связки встречались реже, однако часто приводили к более существенным последствиям для здоровья спортсменов. В целом повреждение передней крестообразной связки составило около 3% всех травм (от 0,7% в мужском бейсболе до 5% в женской гимнастике и женском баскетболе), при этом 88% случаев приводили к временному прекращению спортивной деятельности на срок более 10 дней [18].

Анализ статистики спортивных травм, собранной NCAA, показал, что на протяжении 16 лет исследования частота растяжений связок голеностопного сустава практически не менялась, а частота ушибов и повреждений передней крестообразной связки у спортсменов возрастала соответственно на 7,0% ($p=0,02$) и 1,3% ($p=0,01$) ежегодно. При этом наибольшее количество ушибов было показано для мужского футбола (около 50% всех зарегистрированных сотрясений). Наибольшая частота ушибов была выявлена в женском хоккее (18,3% от всех травм), однако статистика по данному виду спорта велась только начиная с 2000 года. Максимальное число повреждений передней крестообразной связки также наблюдалось в мужском футболе (45% от всех зарегистрированных случаев) [18].

Тенденция к возрастанию количества спортивных травм может быть обусловлена целым рядом факторов, включая увеличение общего числа спортсменов, изменение условий и правил проведения соревнований (например, изменение количества игр в сезоне, введение обязательных защитных элементов в спортивной форме и т.д.) и дальнейшее усовершенствование профилактических, диагностических и терапевтических методов спортивной медицины.

В то время как последствием единичных травм становится вынужденный перерыв в спортивной деятельности в период восстановления, основная опасность хронического травматизма связана с тем, что он способствует развитию хронических заболеваний ОДА. К ним относятся заболевания суставов (деформирующие артрозы, менископатии, хроническая микротравматизация связок), сухожилий, мышц, а также позвоночника (в том числе остеохондроз, спондилез и спондилоартроз).

В последние годы в современном научном мировоззрении среди множества способов предупреждения и, что более важно, эффективного лечения последствий спортивного травматизма особое место занимают методы молекулярно-генетической диагностики, позволяющие выявить немодифицируемые факторы риска развития заболеваний ОДА.

Цель настоящего исследования состояла в оценке возможностей использования молекулярно-генетического анализа для определения наследственной предрасположенности к нарушениям работы опорно-двигательного аппарата и последующих регенеративных возможностей организма.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен теоретический анализ, сравнение и обобщение данных отечественных и зарубежных научных исследований, опубликованных в открытых источниках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расшифровка структуры генома человека и широкое использование методов молекулярно-генетической диагностики открыли возможности выявления генетических маркеров, ассоциируемых с предрасположенностью к проявлению различных физических качеств человека. В последнее десятилетие одним из стремительно развивающихся направлений исследований является определение генетической предрасположенности к профессиональной спортивной деятельности. Комплексный анализ результатов молекулярно-генетического тестирования может служить основой для отбора

потенциальных спортсменов, подбора вида спорта, в котором существует возможность достижения наивысших результатов, оптимизации и коррекции тренировочного процесса, профилактики профессиональных заболеваний спортсменов.

Молекулярно-генетические методы можно использовать на разных этапах спортивного отбора, при этом для исследования выбираются различные маркеры в зависимости от поставленных задач. Помимо генетических маркеров, связанных с проявлением таких необходимых качеств, как скорость, сила, выносливость, идентифицированы также аллели, ассоциированные с развитием профессиональных заболеваний спортсменов. Наличие таких аллелей напрямую связано с прекращением роста спортивных результатов и развитием различных патологических состояний, вплоть до внезапной сердечной смерти в результате нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы. Таким образом, наиболее важное значение анализ полиморфизмов генов, способствующих развитию профессиональных заболеваний, имеет на первичном этапе спортивного отбора, когда происходит определение склонности к занятиям спортом и осуществляется выбор вида спорта, а также на заключительном этапе, при определении уровня экспрессии генов, кодирующих неблагоприятные факторы, что является одним из критических условий поддержания высокой спортивной работоспособности [57]. В связи с этим к числу наиболее важных возможностей, которые может предоставить спортивная генетика практическому спорту, относятся: 1) рекомендации (врачу, спортсмену, тренеру) по персонализированной профилактике риска развития заболеваний и травм на фоне высокой физической нагрузки; 2) коррекция тренировочного процесса (тип нагрузок, длительность, интенсивность тренировок) и планирование восстановительного периода с учетом индивидуальных особенностей спортсмена.

Исходя из обнаруженных эффектов, можно выделить генетические маркеры, ассоциированные с заболеваниями ОДА, маркеры посттравматических заболеваний головного мозга и маркеры сердечно-сосудистых патологий [58]. На основании данных многочисленных исследований можно отметить некоторые из наиболее важных маркеров, ассоциированных с заболеваниями ОДА. К ним относятся следующие гены (табл. 1).

■ **Таблица 1. Генетические маркеры, ассоциированные с заболеваниями опорно-двигательного аппарата**

Ген	Полиморфизм	Патология
<i>ADAMTS18</i> (<i>KNO2</i> ; <i>ADAMTS21</i>)	rs11864477	Остеопороз, переломы
<i>ALDH7A1</i>	rs13182402 GG	Остеопороз, переломы
	Нокдаун	Снижение внутрикостного роста опухолей
<i>ALDH2</i>	Glu504Lys	Остеопороз
<i>BMP2</i>	BMP2 +/-	Снижение объема губчатой кости
	Ser37Ala	Остеопороз
	Некоторые SNP-гаплотипы	

■ Таблица 1. (Окончание)

Ген	Полиморфизм	Патология
<i>BMP6</i>	BMP6 +/-	Снижение объема губчатой кости
<i>BMP5</i>	rs921126 AA	Риск остеоартрита
	Мутации	Переломы, медленное заживление, повреждение внутренних скелетных структур
<i>COL1A1</i>	rs72667037	Остеопенический синдром
	-1997G/T	Снижение минеральной плотности, остеопороз
	-1663IndelT	
	+1245G/T	
	IVS6DS G-A-1	Синдром Элерса-Данлоса (повышенная подверженность травмам)
	IVS5AS G-A-1	
	ARG134CYS	
	IVS5AS A-T-2	
	G1023T (rs1800012)	Разрывы крестообразных связок, вывих плеча, разрыв ахиллова сухожилия (предположительно протективное влияние ТТ-генотипа)
<i>COL5A1</i>	rs3196378	Разрывы крестообразных связок
	GLY1489GLU	Синдром Элерса-Данлоса (повышенная подверженность травмам)
	ARG792TER	
	ARG1062TER	
	rs12722	Билатеральные разрывы четырехглавой мышцы
<i>ESR1</i>	rs543650 TT	Рост
	rs2504063 AA	Снижение минеральной плотности, остеопороз
	rs2941740 GG	
	rs1999805 AA	
	XbaI rs9340799	Предположительно протективное влияние
	PvuII rs2234693	
<i>FONG</i>	rs7605378 AA	Остеопороз
<i>GDF5 (CDMP1)</i>	rs143383 TT	Остеоартрит
	22-BP DUP	Акрomezомелическая дисплазия Хантера-Томпсона
	rs74315386 T	Брахидактилия
	23-BP INS NT811	
	rs6060369 C	Рост
<i>JAG1</i>	rs121918350	Синдром Аллажиля 1-го типа (врожденные пороки скелетной системы)
	rs121918351	
	5-BP DEL	
	rs2273061	Повышенная минеральная плотность ткани
<i>LRP5</i>	2220C-T	Нарушение минеральной плотности
	rs121908668	
	Мутации	Остеопороз, остеопетроз, остеосклероз, эндостеальный гиперостоз
<i>MMP3 (STMY1)</i>	rs679620 G	Тендовагинопатия ахиллова сухожилия
	rs591058 C	
	rs650108 A	
<i>TNC</i>	12 и 14GT-повторы в 17 интроне	Повреждения ахиллова сухожилия
<i>VDR</i>	Apal rs7975232	Предположительно протективное влияние
	FokI rs2228570	
	Cdx rs11568820	

Таким образом, нарушения работы ОДА у спортсменов, как правило, ассоциированы с генами, кодирующими белки структурных компонентов ОДА (кости, связки, сухожилия), факторы роста и белки внеклеточного матрикса (коллаген, матриксные металлопротеиназы, тенасцин С и др.) [58]. Мутации в этих генах могут оказывать влияние и на частоту возникновения нарушений, и на скорость восстановления после травмы.

Отдельно стоит отметить один из наиболее важных факторов, определяющих предрасположенность к переломам и последующие регенеративные возможности организма, а именно генетическую склонность к остеопорозу. Данное заболевание характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и нарушением микроархитектуры кости, что приводит к увеличению хрупкости костного аппарата.

та и предрасположенности к переломам. Необходимость генетического анализа также обусловлена высокой наследуемостью остеопороза (до 70%) [54]. За последние 5 лет был проведен ряд масштабных исследований (в том числе полигеномных поисков ассоциаций), направленных на выявление генетических вариаций, ассоциированных именно с предрасположенностью к остеопорозу. Эти исследования позволили идентифицировать более 50 генов-кандидатов и участков генов, некоторые из которых входят в хорошо изученные метаболические пути, имеющие важное значение для костного метаболизма [51].

Ни в коем случае не ставя задачу охватить все важные для исследования генетические маркеры, мы тем не менее остановимся на некоторых из них. Ниже представлена краткая характеристика некоторых из упомянутых генов, ассоциированных с предрасположенностью к заболеваниям ОДА.

ADAMTS18 (*KNO2*; *ADAMTS21*). Ген локализован на 16-й хромосоме (16q23.1) и кодирует один из белков семейства *ADAMTS* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs).

К одной из наиболее важных мутаций данного гена относится С/Т-полиморфизм (rs11864477), ассоциированный с минеральной плотностью костной ткани. Показано, что наличие аллеля С является фактором риска развития остеопороза и переломов костей [53]. Также выявлена мутация гена, приводящая к развитию синдрома Ноблоха (Knobloch syndrome) [2], который характеризуется дефектом затылочной части черепа, близорукостью, и дегенерацией сетчатки (Ser179Leu).

ALDH7A1. Ген локализован на 5-й хромосоме (5q31) и кодирует один из белков семейства альдегид дегидрогеназ, подсемейства 7. Эти ферменты играют важную роль в детоксикации альдегидов, образующихся в ходе метаболизма алкоголя и перекисного окисления липидов.

Мутации в гене *ALDH7A1* (rs13182402 GG) ассоциированы с риском снижения минеральной плотности костной ткани, переломов и развития остеопороза [17]. Механизм развития остеопороза в данном случае может быть обусловлен тем, что *ALDH7A1* деградирует и обезвреживает ацетальдегиды, которые подавляют пролиферацию остеобластов и нарушают формирование костей. Кроме того, предыдущие исследования выявили, что полиморфизм гена *ALDH2* (Glu504Lys), еще одного члена семейства альдегид дегидрогеназ, также в значительной степени связан с остеопорозом [55]. Таким образом, более детальное изучение полиморфизмов генов данного семейства может позволить по-новому взглянуть на патогенез развития остеопороза. Помимо этого установлено, что нокдаун по *ALDH7A1* приводит к снижению внутрикостного роста опухолей и замедляет формирование костных метастазов [45].

BMP. Гены семейства *BMP* кодируют белки, которые являются членами семейства костных мор-

фогенетических протеинов (принадлежащих к надсемейству трансформирующих факторов роста β). Одной из важнейших функций белков BMP является стимуляция эндохондрального остеогенеза в естественных условиях. Среди них выделяют два наиболее значимых для анализа: BMP2 (локализован на хромосоме 20; 20p12) и BMP5 (локализован на 6-й хромосоме; 6p12.1). Белок BMP2 играет жизненно важную роль в развитии костной ткани при физиологических и патологических состояниях, индуцирует хрящобразование и участвует в формировании длинных костей скелета [25].

Исследования показали, что генотипы BMP2 +/- и BMP6 +/- приводят к заметному снижению объема губчатой кости у мышей по сравнению с BMP +/+ [25]. Кроме того, мутации в гене *BMP2* могут приводить к развитию брахидактилии типа A2 (2.1-KB DUP, +110 KB) [10, 42], а миссенс-полиморфизм (Ser37Ala) и определенные SNP-гаплотипы связаны с остеопорозом [40]. *BMP2* может также играть роль в формировании синдрома волчьей пасти [25].

Установлено, что полиморфизм гена *BMP5* (rs921126 AA) вносит существенный вклад в восприимчивость организма к остеоартриту [50]. Также мутации *BMP5* ассоциированы с высоким риском переломов костей, медленным заживлением костной ткани и развитием повреждений внутренних скелетных структур.

COL1A1. Ген локализован на 17-й хромосоме (17q21.33) и кодирует $\alpha 1$ -цепь коллагена типа I, который представляет собой фибрилл, формирующий коллаген большинства соединительных тканей. Кроме того, он распространен в костной ткани, роговице глаз, дерме и тканях сухожилий, что и обуславливает механизм развития патологии данных структур.

Коллаген I типа является основным компонентом белка связок и составляет 70–80 % от его сухой массы. Молекула коллагена представляет собой гетеродимер, состоящий из двух $\alpha 1(I)$ - и одной $\alpha 2(I)$ -цепи, которые кодируются генами *COL1A1* и *COL1A2* соответственно.

Мутации в этом гене ассоциированы с остеопеническим синдромом (rs72667037) [39]; снижением минеральной плотности костной ткани и идиопатическим остеопорозом (–1997G/T, –1663IndelT, +1245G/T) [22].

Некоторые полиморфизмы могут вызывать синдром Элерса–Данлоса (IVS6DS G-A-1, IVS5AS G-A-1, ARG134CYS, IVS5AS A-T-2), связанный с повышенной подверженностью различным травмам, таким как вывихи, подвывихи, растяжения связок, деформация и иногда разрыв мягких тканей [5, 31].

Три исследования показали, что полиморфизм *G1023T* (rs1800012) функционального сайта связывания Sp1 в интроне-1 ассоциирован с разрывами крестообразных связок, вывихом плеча и разрывами ахиллова сухожилия [8]. Также было выявлено, что травмы связок в 4 раза чаще встречаются среди кровных родственников обследованных пациентов

с разрывами, чем в группе сравнения. При этом генотип ТТ был практически не представлен в основной группе, что говорит о возможной защитной роли данного аллеля [32].

В ходе одного из исследований было выявлено также 5 полиморфизмов (rs1800012, rs9898186, rs2269336, rs11327935, rs1107946), ассоциированных с отосклерозом [6].

COL5A1. Ген локализован на хромосоме 9 (9q34.2-q34.3) и кодирует α -цепочку одного из фибриллярных коллагенов. Молекулы фибриллярных коллагенов представляют собой тримеры, которые могут состоять из одного и более типов α -цепей. Коллаген V типа обнаруживается в тканях, содержащих коллаген I, и играет основополагающую роль в регуляции фибрилlogenеза.

Мутации в данном гене (rs3196378) ассоциированы с возникновением разрывов и тендовагинопатии ахиллова сухожилия и крестообразных связок [38]. Некоторые полиморфизмы могут вызывать синдром Элерса–Данлоса (GLY1489GLU, ARG792TER, ARG1062TER и др.), связанный с повышенной склонностью к различным травмам, таким как вывихи, подвывихи, растяжения связок, деформация и иногда разрыв мягких тканей [4, 15]. Кроме того, предполагается, что полиморфизм rs12722 (BstUI RFLP) связан с билатеральными разрывами сухожилий четырехглавой мышцы [28].

ESR1. Ген локализован на хромосоме 6 (6q25.1) и кодирует рецептор эстрогена-1, лиганд-активированный транскрипционный фактор, состоящий из нескольких доменов, который играет важную роль в связывании гормонов, ДНК и активации транскрипции. Белок локализуется в ядре, где он может образовывать гомодимеры или гетеродимеры с рецепторами эстрогена-2. Эстроген и его рецепторы играют важную роль в процессе полового развития и реализации репродуктивной функции, но необходимы также и в других тканях, в том числе костной.

Наиболее важными являются мутации, ассоциированные с ростом (rs543650 TT) [27], снижением минеральной плотности костной ткани и риском развития остеопороза (rs2504063 AA, rs2941740 GG [34], rs1999805 AA [41]). Также выявлено несколько мутаций (XbaI rs9340799 и PvuII rs2234693), предположительно оказывающих протективное влияние [19].

FONG. Ранее неизвестный ген *FONG*, обнаруженный в 2011 г. [23], локализован на второй хромосоме (2q33.1) и кодирует белок формиминотрансферазу, которая экспрессируется в организме повсеместно, в том числе в костной ткани.

Исследования показали значимую ассоциацию между полиморфизмом в гене *FONG* (rs7605378 AA) и восприимчивостью к остеопорозу.

GDF5 (CDMP1). Ген локализован на хромосоме 20 (20q11.2) и кодирует фактор дифференциации роста 5 (называемый также cartilage derived morphogenetic protein-1) — один из членов семейства костных морфогенетических протеинов (*BMP*).

Члены этого семейства являются регуляторами роста и дифференцировки клеток как эмбриональных, так и взрослых тканей.

Мутации в гене *GDF5* ассоциированы с остеоартритом (rs143383 TT) [29, 44] и врожденной дисплазией тазобедренного сустава [9]; акромегалической дисплазией Хантера–Томпсона (22-BP DUP) [46]; брахидактилией (rs74315386 T, 23-BP INS NT811, и др.) [12, 35, 37]; хондродисплазией (1-BP INS 297C, 1-BP DEL 1144G, и др.) [1, 13] и другими нарушениями развития ОДА. Кроме того, обнаружен полиморфизм *GDF5*, связанный с увеличением роста (наличие аллеля rs6060369 C увеличивает рост носителя на 0,44 см [36]), что позволяет предположить наличие взаимосвязи между генетическими основами роста и остеоартрита, возможно опосредованной через изменения в росте и развитии костей скелета. Таким образом, продукт экспрессии гена играет крайне важную роль в формировании скелетной системы.

JAG1. Ген локализован на хромосоме 20 (20p12.1-p11.23) и кодирует мембранный белок, который является лигандом для рецептора Notch1 и играет роль на поздних и ранних этапах гемопозеза.

Мутации в *JAG1* (rs121918350, rs121918351, 5-BP DEL и др.) вызывают синдром Аллажиля 1-го типа [24], который может приводить к появлению врожденных пороков скелетной и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, недавно была выявлена связь между полиморфизмом гена (rs2273061) и повышенной минеральной плотностью костной ткани [26].

LRP5. Ген локализован на 11-й хромосоме (11q13.4) и кодирует трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности.

Белок играет ключевую роль в скелетном гомеостазе; многие нарушения плотности костной ткани вызваны мутациями в этом гене (2220C-T, rs121908668) [30]. Секвенирование *LRP5*-гена выявило наличие 19 вариантов генетической последовательности (13 полиморфизмов и 6 миссенс-мутаций), способных приводить к развитию остеопороза (rs121908660, rs121908661, rs121908662, rs121908663 и др.) [16], остеопетрозу (rs121908669, rs121908670), остеосклерозу (rs121908672), эндостеальному гиперостозу (rs121908671) и другим патологиям [49].

MMP3 (STMY1). Ген локализован на 11-й хромосоме (11q22.3) и кодирует стромелизин-1 — один из белков семейства металлопротеиназ матрикса, которые принимают участие в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических (эмбриональное развитие, размножение, перестройка тканей) и патологических процессах (артрит, метастазирование опухолей).

Показана связь между полиморфизмами гена (rs679620 G, rs591058 C, rs650108 A) и развитием тендовагинопатии ахиллова сухожилия [33]. Кроме того, было установлено, что взаимодействие G-аллеля гена *MMP3* (rs679620) и T-аллеля гена *COL5A1* (rs12722) значительно усиливает риск патологии.

TNC. Ген локализован на хромосоме 9 (9q33) и кодирует тенасцин С — один из белков внеклеточного матрикса, участвующий в процессах клеточной миграции. Предполагается, что тенасцин С нарушает клеточную адгезию, что и позволяет клеткам перемещаться. Наиболее важными являются полиморфизмы, ассоциированные с повреждениями ахиллова сухожилия (12 и 14GT-повторы в 17-м интроне считаются маркерами риска, а 13 и 17 повторов — протективными аллелями) [58].

VDR. Ген локализован на хромосоме 12 (12q13.11) и кодирует рецептор витамина D. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что ген VDR играет важную роль в развитии костной ткани плода [3]. Показано также, что низкий уровень витамина D напрямую связан со снижением минеральной плотности ткани у взрослых людей [11].

Также было установлено, что совместное влияние генов *VDR* и *COL1A1* связано с повышенным риском развития остеопороза и переломов костей независимо от минеральной плотности костной ткани [48]. При этом для носителей *COL1A1* (rs1800012) GG-генотипа отсутствовало влияние гена *VDR* на риск переломов, в то время как для GT- и TT-генотипов была показана выраженная корреляция. Взаимодействие между генами *VDR* и *COL1A1* представляется особенно интересным в связи с тем, что ген *VDR* является фактором транскрипции, регулирующим в том числе и экспрессию *COL1A1* [52]. Аналогичная зависимость частоты переломов от генотипа была показана для полиморфизмов генов *VDR* и *ESR1* [7].

Установлено, что Apal (rs7975232 aa) и FokI (rs2228570 ff) полиморфизмы гена *VDR* связаны с повышенной минеральной плотностью ткани и улучшением костной структуры (протективное влияние) [20]. Также выявлено умеренное снижение риска (9%) переломов костей, связанное с наличием Cdx A аллеля (rs11568820) [47]. При этом AA/Aa Apal *VDR*-генотип был связан с повышенной дегенерацией дисков поясничного отдела позвоночника [56].

Кроме того, показана зависимость роста во взрослом возрасте с одонуклеотидными полиморфизмами -4817A/G в интроне-1, FokI — в экзоне-2 C/T, BsmI A/G — в интроне-8 и TaqI T/C — в экзоне-9 гена *VDR* [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных нами результатов можно констатировать следующее.

1. Использование методов молекулярно-генетической диагностики позволяет определять индивидуальные особенности организма в отношении не только подбора оптимального вида физической активности, но и возможности оценки профессионального долголетия, в частности

предрасположенности к нарушениям работы опорно-двигательного аппарата и последующих регенеративных возможностей организма.

2. К основным генетическим маркерам, ассоциированным с устойчивостью спортсменов к травматизму, относятся вариации генов, кодирующих белки структурных компонентов (кости, связки, сухожилия), факторы роста и белки внеклеточного матрикса (коллаген, матриксные металлопротеиназы, тенасцин С и др.). Кроме того, одним из наиболее важных для исследования факторов является генетическая склонность к остеопорозу. Необходимость генетического анализа также обусловлена высокой наследуемостью остеопороза (до 70%).
3. Выявленные и используемые в современной молекулярной генетике спорта генетические маркеры позволяют объяснить лишь небольшую часть нарушений, приводящих к нарушениям работы опорно-двигательного аппарата, в то время как многие другие еще только предстоит идентифицировать.
4. Использование современных методов молекулярно-генетической диагностики в научных исследованиях и практике спорта высших достижений может иметь большое практическое значение, позволив снизить риск развития острых патологических состояний и хронических профессиональных заболеваний спортсменов, что, в свою очередь, сократит финансовые издержки на подготовку спортсменов и продлит их активное профессиональное долголетие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов И. И. Генетическая диагностика в спортивной медицине. Терапевт. 2010; 12: 11–5.
2. Ахметов И., Ильин В., Дроздовская С. Молекулярно-генетические маркеры в спортивном отборе. Наука в олимпийском спорте. 2013; 4: 26–31.
3. Al-Yahyaee S. A. S., Al-Kindi M. N., Habbal O., Kumar D. S. Clinical and molecular analysis of Grebe acromesomelic dysplasia in an Omani family. Amer. J. Med. Genet. 2003; 121A: 9–14.
4. Aldahmesh M. A., Khan A. O., Mohamed J. Y. et al. Identification of ADAMTS18 as a gene mutated in Knobloch syndrome. J. Med. Genet. 2011; 48: 597–601.
5. Bocheva G., Boyadjieva N. Epigenetic regulation of fetal bone development and placental transfer of nutrients: progress for osteoporosis. Interdiscip. Toxicol. 2011; 4(4): 167–72.
6. Borck G., Beighton P., Wilhelm C. et al. Arterial rupture in classic Ehlers-Danlos syndrome with COL5A1 mutation. Amer. J. Med. Genet. 2010; 152A: 2090–3.
7. Byers P. H., Duvic M., Atkinson M. et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. Amer. J. Med. Genet. 1997; 72: 94–105.
8. Chen W., Meyer N. C., McKenna M. J. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. Clin. Genet. 2007; 71: 406–14.
9. Colin E., Uitterlinden A., Meurs J. et al. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor

- alpha genotype influences vertebral fracture risk. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 3777–84.
10. Collins M., Posthumus M., Schwellnus M. P. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *Br. J. Sports Med.* 2010; 44 (14): 1063–4.
11. Dai J., Shi D., Zhu P. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10 (5): 126.
12. Dathe K., Kjaer K. W., Brehm A. et al. Duplications involving a conserved regulatory element downstream of BMP2 are associated with brachydactyly type A2. *Amer. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 483–92.
13. Ensrud K., Taylor B., Paudel M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 2773–80.
14. Everman D. B., Bartels C. F., Yang Y. et al. The mutational spectrum of brachydactyly type C. *Amer. J. Med. Genet.* 2002; 112: 291–6.
15. Faiyaz-Ul-Haque M., Ahmad W., Wahab A. et al. Frame-shift mutation in the cartilage-derived morphogenetic protein 1 (CDMP1) gene and severe acromesomelic chondrodysplasia resembling Grebe-type chondrodysplasia. *American Journal of Medical Genetics.* 2002; 111: 31–7.
16. Fong D. T., Hong Y., Chan L., Yung P. S., Chan K. A systematic review on ankle injury and ankle sprain in sports. *Sports Med.* 2007; 37: 73–94.
17. Giunta C., Steinmann B. Compound heterozygosity for a disease-causing G1489D and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Amer. J. Med. Genet.* 2000; 90: 72–79.
18. Gong Y., Slee R. B., Fukai N. et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001; 107: 513–523.
19. Guo Y., Tan L. J., Lei S. F. et al. Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis. *PLoS Genet.* 2010; 6 (1): e1000806.
20. Hootman J. M., Dick R., Agel J. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations for Injury Prevention Initiatives. *J. Athl. Train.* 2007; 42: 311–9.
21. Ioannidis J. P., Ralston S. H., Bennett S. T. et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA.* 2004; 292 (17): 2105–14.
22. Jakubowska-Pietkiewicz E., Młynarski W., Klich I. et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (5): 6243–50.
23. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J. P., Ralston S. H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (3): 911–21.
24. Jin H., van't Hof R. J., Albagha O. M., Ralston S. H. Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (15): 2729–38.
25. Kou I., Takahashi A., Urano T. et al. Common variants in a novel gene, FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e19641.
26. Krantz I. D., Colliton R. P., Genin A. et al. Spectrum and frequency of Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Amer. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 1361–9.
27. Kugimiya F., Kawaguchi H., Kamekura S. et al. Involvement of endogenous bone morphogenetic protein (BMP) 2 and BMP6 in bone formation. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 35704–12.
28. Kung A. W., Xiao S. M., Cherny S. et al. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies. *Amer. J. Hum. Genet.* 2010; 86 (2): 229–39.
29. Lango Allen H., Estrada K., Lettre G. et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010; 467 (7317): 832–8.
30. Longo U. G., Fazio V., Poeta M. L. et al. Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18 (4): 514–8.
31. Miyamoto Y., Mabuchi A., Shi D. et al. A functional polymorphism in the 5-prime UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nature Genet.* 2007; 39: 529–53.
32. Mizuguchi T., Furuta I., Watanabe Y. et al. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 80–6.
33. Nuytinck L., Freund M., Lagae L. et al. Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Amer. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1398–1402.
34. Posthumus M., September A. V., Keegan M. et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43 (5): 352–6.
35. Raleigh S. M., van der Merwe L., Ribbans W. J. et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43 (7): 514–20.
36. Rivadeneira F., Styrkarsdottir U., Estrada K. et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 2009; 41 (11): 1199–1206.
37. Robin N. H., Gunay-Aygun M., Polinkovsky A. et al. Clinical and locus heterogeneity in brachydactyly type C. *Amer. J. Med. Genet.* 1997; 68: 369–77.
38. Sanna S., Jackson A. U., Nagaraja R. et al. Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height. *Nat. Genet.* 2008; 40 (2): 198–203.
39. Seemann P., Schwappacher R., Kjaer K. W. et al. Activating and deactivating mutations in the receptor interaction site of GDF5 cause symphalangism or brachydactyly type A2. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (9): 2373–81.
40. September A. V., Cook J., Handley C. J. et al. Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43 (5): 357–65.
41. Shapiro J. R., Stover M. L., Burn V. E. et al. An osteopenic nonfracture syndrome with features of mild osteogenesis imperfecta associated with the substitution of a cysteine for glycine at triple helix position 43 in the pro-alpha-1 (I) chain of type I collagen. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 567–73.
42. Styrkarsdottir U., Cazier J.-B., Kong A. et al. Linkage of Osteoporosis to Chromosome 20p12 and Association to BMP2. *PLoS Biol.* 2003; 1: e69.
43. Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S. et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (22): 2355–65.
44. Su P., Ding H., Huang D. et al. A 4.6 kb genomic duplication on 20p12.2–12.3 is associated with brachydactyly type A2 in a Chinese family. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 312–6.
45. Sullivan A. M., O'Keefe G. W. The role of growth/differentiation factor 5 (GDF5) in the induction and survival of mid-brain dopaminergic neurones: relevance to Parkinson's disease treatment. *J. Anat.* 2005; 207 (3): 219–26.
46. Tawonsawatruk T., Changthong T., Pingsuthiwong S. et al. A genetic association study between growth differentiation factor 5 (GDF 5) polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population. *J. Orthop. Surg. Res.* 2011; 6: 47.
47. The aldehyde dehydrogenase enzyme 7A1 is functionally involved in prostate cancer bone metastasis/van den Hoogen C., van der Horst G., Cheung H. et al. *Clin. Exp. Metastasis.* 2011; 28 (7): 615–25.
48. Thomas J. T., Lin K., Nandedkar M. et al. A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF-beta superfamily member. *Nature Genet.* 1996; 12: 315–7.

49. Uitterlinden A., Ralston S., Brandi M. et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 255–64.
50. Uitterlinden A., Weel A., Burger H. et al. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I- α -1 gene in susceptibility for fracture. *J. Bone Miner.* 2001; 16: 379–85.
51. Van Wesenbeeck L., Cleiren E., Gram J. et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Amer. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 763–71.
52. Wilkins J. M., Southam L., Mustafa Z. et al. Association of a functional microsatellite within intron 1 of the BMP5 gene with susceptibility to osteoarthritis. *BMC Med. Gen.* 2009; 10: 141.
53. Wu S., Liu Y., Zhang L. et al. Genome-wide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis. *Genome Med.* 2013; 5 (5): 44.
54. Xiong D., Xu F., Liu P., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 228–34.
55. Xiong D. H., Liu X. G., Guo Y. F. et al. Genome-wide association and follow-up replication studies identified ADAMTS18 and TGFBR3 as bone mass candidate genes in different ethnic groups. *Amer. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 388–98.
56. Xiong D. H., Shen H., Zhao L. J. et al. Robust and Comprehensive Analysis of 20 Osteoporosis Candidate Genes by Very High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Screen Among 405 White Nuclear Families Identified Significant Association and Gene–Gene Interaction. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21 (11): 1678–95.
57. Yamaguchi J., Hasegawa Y., Kawasaki M. et al. ALDH2 polymorphisms and bone mineral density in an elderly Japanese population. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (6): 908–13.
58. Yuan H., Tang Y., Lei L. et al. Synergistic interaction between MMP-3, VDR gene polymorphisms and occupational risk factors on lumbar disc degeneration. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2010; 28(5): 334–8.
2. Akhmetov I., Il'in V., Drozdovskaya S. Molekulyarno-geneticheskie markery v sportivnom otbore [Molecular genetic markers in the sports selection]. *Nauka v olimpiyskom sporte.* 2013; 4: 26–31.
3. Al-Yahyaee S. A. S., Al-Kindi M. N., Habbal O., Kumar D. S. Clinical and molecular analysis of Grebe acromesomelic dysplasia in an Omani family. *Amer. J. Med. Genet.* 2003; 121A: 9–14.
4. Aldahmesh M. A., Khan A. O., Mohamed J. Y. et al. Identification of ADAMTS18 as a gene mutated in Knobloch syndrome. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 597–601.
5. Bocheva G., Boyadjieva N. Epigenetic regulation of fetal bone development and placental transfer of nutrients: progress for osteoporosis. *Interdiscip. Toxicol.* 2011; 4(4): 167–72.
6. Borck G., Beighton P., Wilhelm C. et al. Arterial rupture in classic Ehlers-Danlos syndrome with COL5A1 mutation. *Amer. J. Med. Genet.* 2010; 152A: 2090–3.
7. Byers P. H., Duvic M., Atkinson M. et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. *Amer. J. Med. Genet.* 1997; 72: 94–105.
8. Chen W., Meyer N. C., McKenna M. J. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin. Genet.* 2007; 71: 406–14.
9. Colin E., Uitterlinden A., Meurs J. et al. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor alpha genotype influences vertebral fracture risk. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 3777–84.
10. Collins M., Posthumus M., Schwellnus M. P. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. *Br. J. Sports Med.* 2010; 44 (14): 1063–4.
11. Dai J., Shi D., Zhu P. et al. Association of a single nucleotide polymorphism in growth differentiate factor 5 with congenital dysplasia of the hip: a case-control study. *Arthritis Res. Ther.* 2008; 10 (5): 126.
12. Dathe K., Kjaer K. W., Brehm A. et al. Duplications involving a conserved regulatory element downstream of BMP2 are associated with brachydactyly type A2. *Amer. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 483–92.
13. Ensrud K., Taylor B., Paudel M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 2773–80.
14. Everman D. B., Bartels C. F., Yang Y. et al. The mutational spectrum of brachydactyly type C. *Amer. J. Med. Genet.* 2002; 112: 291–6.
15. Faiyaz-Ul-Haque M., Ahmad W., Wahab A. et al. Frame-shift mutation in the cartilage-derived morphogenetic protein 1 (CDMP1) gene and severe acromesomelic chondrodysplasia resembling Grebe-type chondrodysplasia. *American Journal of Medical Genetics.* 2002; 111: 31–7.
16. Fong D. T., Hong Y., Chan L., Yung P. S., Chan K. A systematic review on ankle injury and ankle sprain in sports. *Sports Med.* 2007; 37: 73–94.
17. Giunta C., Steinmann B. Compound heterozygosity for a disease-causing G1489D and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability?. *Amer. J. Med. Genet.* 2000; 90: 72–79.
18. Gong Y., Slee R. B., Fukui N. et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001; 107: 513–523.
19. Guo Y., Tan L. J., Lei S. F. et al. Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis. *PLoS Genet.* 2010; 6 (1): e1000806.
20. Hootman J. M., Dick R., Agel J. Epidemiology of Collegiate Injuries for 15 Sports: Summary and Recommendations.

PROBABLE MOLECULAR GENETIC PREDICTORS FOR DEVELOPMENT OF THE LOCOMOTOR SYSTEM PATHOLOGY IN THE EXTREME PHYSICAL EXERTION

A. S. Kozlova, A. O. Pyatibrat, G. V. Buznik, S. B. Melnov, P. D. Shabanov

◆ **Summary:** The article presents the basic results of the theoretical analysis of currently available data on modern and future using of molecular genetic markers to determine predisposition to musculoskeletal system diseases in athletes and subsequent regenerative capacity of the organism. The basic genetic markers associated with athletes resistance to injuries are described. It has been shown that one of the most important factors is genetic predisposition to osteoporosis.

◆ **Keywords:** molecular genetics; genetic predictors; diseases of the musculoskeletal system; extreme conditions; osteoporosis; sports injury.

REFERENCES

1. Akhmetov I. I. Geneticheskaya diagnostika v sportivnoy meditsine [Genetic diagnosis in sports medicine]. *Terapevt.* 2010; 12: 11–5.

- tions for Injury Prevention Initiatives. *J. Athl. Train.* 2007; 42: 311–9.
21. Ioannidis J. P., Ralston S. H., Bennett S. T. et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA.* 2004; 292 (17): 2105–14.
22. Jakubowska-Pietkiewicz E., Młynarski W., Klich I. et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (5): 6243–50.
23. Jin H., Evangelou E., Ioannidis J. P., Ralston S. H. Polymorphisms in the 5' flank of COL1A1 gene and osteoporosis: meta-analysis of published studies. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (3): 911–21.
24. Jin H., van't Hof R. J., Albagha O. M., Ralston S. H. Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (15): 2729–38.
25. Kou I., Takahashi A., Urano T. et al. Common variants in a novel gene, FONG on chromosome 2q33.1 confer risk of osteoporosis in Japanese. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e19641.
26. Krantz I. D., Colliton R. P., Genin A. et al. Spectrum and frequency of Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Amer. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 1361–9.
27. Kugimiya F., Kawaguchi H., Kamekura S. et al. Involvement of endogenous bone morphogenetic protein (BMP) 2 and BMP6 in bone formation. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 35704–12.
28. Kung A. W., Xiao S. M., Cherny S. et al. Association of JAG1 with bone mineral density and osteoporotic fractures: a genome-wide association study and follow-up replication studies. *Amer. J. Hum. Genet.* 2010; 86 (2): 229–39.
29. Lango Allen H., Estrada K., Lettre G. et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010; 467 (7317): 832–8.
30. Longo U. G., Fazio V., Poeta M. L. et al. Bilateral consecutive rupture of the quadriceps tendon in a man with BstUI polymorphism of the COL5A1 gene. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2010; 18 (4): 514–8.
31. Miyamoto Y., Mabuchi A., Shi D. et al. A functional polymorphism in the 5-prime UTR of GDF5 is associated with susceptibility to osteoarthritis. *Nature Genet.* 2007; 39: 529–53.
32. Mizuguchi T., Furuta I., Watanabe Y. et al. LRP5, low-density-lipoprotein-receptor-related protein 5, is a determinant for bone mineral density. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 80–6.
33. Nuytink L., Freund M., Lagae L. et al. Classical Ehlers-Danlos syndrome caused by a mutation in type I collagen. *Amer. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 1398–1402.
34. Posthumus M., September A. V., Keegan M. et al. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43 (5): 352–6.
35. Raleigh S. M., van der Merwe L., Ribbans W. J. et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43 (7): 514–20.
36. Rivadeneira F., Styrkarsdottir U., Estrada K. et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 2009; 41 (11): 1199–1206.
37. Robin N. H., Gunay-Aygun M., Polinkovsky A. et al. Clinical and locus heterogeneity in brachydactyly type C. *Amer. J. Med. Genet.* 1997; 68: 369–77.
38. Sanna S., Jackson A. U., Nagaraja R. et al. Common variants in the GDF5-UQC region are associated with variation in human height. *Nat. Genet.* 2008; 40 (2): 198–203.
39. Seemann P., Schwappacher R., Kjaer K. W. et al. Activating and deactivating mutations in the receptor interaction site of GDF5 cause symphalangism or brachydactyly type A2. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (9): 2373–81.
40. September A. V., Cook J., Handley C. J. et al. Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *Br. J. Sports Med.* 2009; 43 (5): 357–65.
41. Shapiro J. R., Stover M. L., Burn V. E. et al. An osteopenic nonfracture syndrome with features of mild osteogenesis imperfecta associated with the substitution of a cysteine for glycine at triple helix position 43 in the pro-alpha-1 (I) chain of type I collagen. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 567–73.
42. Styrkarsdottir U., Cazier J.-B., Kong A. et al. Linkage of Osteoporosis to Chromosome 20p12 and Association to BMP2. *PLoS Biol.* 2003; 1: e69.
43. Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S. et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (22): 2355–65.
44. Su P., Ding H., Huang D. et al. A 4.6 kb genomic duplication on 20p12.2–12.3 is associated with brachydactyly type A2 in a Chinese family. *J. Med. Genet.* 2011; 48: 312–6.
45. Sullivan A. M., O'Keefe G. W. The role of growth/differentiation factor 5 (GDF5) in the induction and survival of mid-brain dopaminergic neurones: relevance to Parkinson's disease treatment. *J. Anat.* 2005; 207 (3): 219–26.
46. Tawonsawatruk T., Changthong T., Pingsuthiwong S. et al. A genetic association study between growth differentiation factor 5 (GDF 5) polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population. *J. Orthop. Surg. Res.* 2011; 6: 47.
47. The aldehyde dehydrogenase enzyme 7A1 is functionally involved in prostate cancer bone metastasis/van den Hoogen C., van der Horst G., Cheung H. et al. *Clin. Exp. Metastasis.* 2011; 28 (7): 615–25.
48. Thomas J. T., Lin K., Nandedkar M. et al. A human chondrodysplasia due to a mutation in a TGF-beta superfamily member. *Nature Genet.* 1996; 12: 315–7.
49. Uitterlinden A., Ralston S., Brandi M. et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 255–64.
50. Uitterlinden A., Weel A., Burger H. et al. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I-alpha-1 gene in susceptibility for fracture. *J. Bone Miner. Res.* 2001; 16: 379–85.
51. Van Wesenbeeck L., Cleiren E., Gram J. et al. Six novel missense mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene in different conditions with an increased bone density. *Amer. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 763–71.
52. Wilkins J. M., Southam L., Mustafa Z. et al. Association of a functional microsatellite within intron 1 of the BMP5 gene with susceptibility to osteoarthritis. *BMC Med. Gen.* 2009; 10: 141.
53. Wu S., Liu Y., Zhang L. et al. Genome-wide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis. *Genome Med.* 2013; 5 (5): 44.
54. Xiong D., Xu F., Liu P., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 228–34.
55. Xiong D. H., Liu X. G., Guo Y. F. et al. Genome-wide association and follow-up replication studies identified ADAMTS18 and TGFBR3 as bone mass candidate genes in different ethnic groups. *Amer. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 388–98.
56. Xiong D. H., Shen H., Zhao L. J. et al. Robust and Comprehensive Analysis of 20 Osteoporosis Candidate Genes by Very High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Screen Among 405 White Nuclear Families Identified Significant Association and Gene-Gene Interaction. *J. Bone Miner. Res.* 2006; 21 (11): 1678–95.
57. Yamaguchi J., Hasegawa Y., Kawasaki M. et al. ALDH2 polymorphisms and bone mineral density in an elderly Japanese population. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (6): 908–13.

58. Yuan H., Tang Y., Lei L. et al. Synergistic interaction between MMP-3, VDR gene polymorphisms and occupation-

al risk factors on lumbar disc degeneration. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2010; 28 (5): 334–8.

◆ Информация об авторах

Козлова Анна Сергеевна — рук. лаб. фармакологии и пищевых добавок в спорте. Республиканский научно-практический центр спорта, Международный экологический университет им. А.Д. Сахарова. 220007, Минск, ул. Воронянского, д. 50/1, республика Беларусь. E-mail: annete.kozlova@gmail.com.

Пятибрат Александр Олегович — к.м.н., руководитель отдела организации и научной работы. ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова» МЧС РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Бузник Галина Викторовна — к.м.н., докторант кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Мельнов Сергей Борисович — д.биол.н., профессор, заведующий отделом окружающей среды и молекулярной медицины. Международный государственный экологический университет им. А.Д. Сахарова. 220070, Минск, ул. Долгобродского, д. 23, республика Беларусь. E-mail: sbmelnov@gmail.com.

Шабанов Петр Дмитриевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pshabanov@mail.ru.

Kozlova Anna Sergeevna — Master of Sci., Head of the Laboratory of Pharmacology and sports nutrition. Republican Scientific and Practical Center of Sports. 220007, Minsk, Voronyanskogo St., 50/1, Belarus. E-mail: annete.kozlova@gmail.com.

Pyatibrat Alexandre Olegovich — PhD (Pathophysiology), Head of the Research Department of the organization of scientific activity. A. M. Nikiforov All-Russian Centre of Extreme and Radiation Med., Emercom of Russia. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 4/2, Russia. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Buznik Galina Viktorovna — PhD (Therapy), Doctorate Fellow, Department of Pharmacology. S.M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Melnov Sergei Borisovich — Dr. Biol. Sci. (Genetics), Professor, Head. Dept. of Environmental and Molecular Medicine. A. D. Sakharov International State Ecological University. 220070, Minsk, Dolgobrodskogo St., 23, Belarus. E-mail: sbmelnov@gmail.com.

Shabanov Peter Dmitrievich — Dr. Med. Sci., Professor and Head, Department of Pharmacology. S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pshabanov@mail.ru.