

© А. С. Глотов^{1,2},
Е. С. Васькова^{1,2}, О. С. Глотов^{1,2},
Р. В. Курилов¹, И. В. Тарковская¹,
Е. Ю. Диткина¹, И. В. Пугачева¹,
О. Л. Белоног¹, И. А. Махрова¹,
В. С. Пакин^{1,2}, М. В. Асеев^{1,2},
Т. Э. Иващенко^{1,2}

¹ООО «БиоГлот»,
Санкт-Петербург;

²ФГБУ НИИАГ Д. О. Отта СЗО
РАМН, Санкт-Петербург,

✿ Используя метод ПЦР-ПДРФ, в популяционной выборке проведено исследование полиморфизма генов-кандидатов роста человека: *EFEMP1*, *ZBTB38*, *HNIP*, *LCORL*, *ADAMTSL3*, *CDH13*, *JAZF1*, *IGF1R*, *GHSR*, *CABLES1*, *IFNG*, *VDR3*, *IGFBP3*. Установлены популяционные частоты аллелей и генотипов для данных генов. Выявлена положительная корреляция между вариантом *A* rs572169 гена *GSHR* и высоким ростом у мужчин. Предложена модель для предсказания роста взрослого человека на основании метода линейной регрессии. Полученные данные позволяют утверждать о возможности оценки роста человека на основании генетических маркеров.

✿ **Ключевые слова:** *рост; гены; корреляция; регрессия; полиморфизм.*

Поступила в редакцию 02.10.2012
Принята к публикации 16.11.2012

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РОСТА ЧЕЛОВЕКА

ВВЕДЕНИЕ

Каждый человек, как и любой живой организм, имеет свой характерный фенотип, отличающий его от других ему подобных организмов. Под фенотипом принято понимать сумму всех признаков, причем не только внешних, таких как рост или цвет глаз, число пальцев на руках и ногах и т. д., но и различные физиологические и биохимические признаки. Большинство фенотипических проявлений относятся к сложным признакам, которые контролируются множественными генетическими и средовыми факторами (Инге-Вечтомов, 2010). Согласно современным представлениям, влияние генетических факторов на экспрессию и пенетрантность фенотипических признаков в значительной мере обусловлено наличием «качественного» генетического полиморфизма, обусловленного главным образом однонуклеотидными заменами, так называемыми *single nucleotide polymorphism* (SNP). В настоящее время общепринятой является точка зрения, что в контроле сложных признаков принимают участие как редкие SNP с сильным фенотипическим эффектом, так и относительно распространенные SNP с малым эффектом (Reich, Lander 2001; Wright, Hastie 2001; Pritchard, Cox, 2002).

На сегодняшний день обнаружено большое число SNP в различных генах и/или участках генома, которые связаны с разнообразными количественными фенотипическими признаками человека, такими как рост, вес, спектр липопротеинов и другими (Аульченко, 2010). Для поиска генов — кандидатов мультифакториальных заболеваний (МФЗ) и сложных фенотипов используются как классические методы (анализ сцепления и анализ ассоциаций), так и особенно популярный в настоящее время полногеномный анализ ассоциаций (метод GWAS) (Баранов, 2009; Аульченко, 2010).

Длина тела (рост) является классическим полигенным признаком, важным для идентификации личности. С позиции генетики рост человека является полигенно наследуемым признаком. Многочисленные исследования показали, что доля дисперсии роста, обусловленная наследственными факторами, составляет 80–90 % (Weedon et al., 2007; Аульченко, 2010). Полногеномный анализ ассоциаций, проведенный на материале пяти европейских популяций, позволил идентифицировать пять «локусов роста»: rs12106790 (ген *CD86*), rs11205415 (*SH3BP31*), rs849140 (*JAZF1*), rs1772810 (*PDXD8*) и rs17051743 (*ADAM28*). Общий вклад дисперсии по этим генам в отношении роста человека составляет, однако, только около 3–5 % (Аульченко, 2010).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что почти каждый признак (в том числе и рост человека) определяется большим числом генетических локусов и их аллельными состояниями. Однако на данный момент нет четкого представления о роли данных локусов в формировании конкретных признаков, не выявлены наиболее значимые генетические маркеры, существуют серьезные ограничения в статистических методах обработки данных при анализе количественных признаков (QTL). Все это свидетельствует об актуальности комплексных и широкомасштабных исследований генетических маркеров роста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Создание коллекций образцов ДНК и формирование групп обследования

В качестве материала использованы 331 образец ДНК неродственных индивидуумов возрасте от 21 до 60 лет (102 мужчин и 229 женщин преимущественно славянского происхождения, не имеющих тяжелых наследственных и мультифакторных заболеваний), проживающих на территории Санкт-Петербурга. От каждого участника исследования получено информированное согласие.

Рост «стоя» и «сидя» измеряли ростометром (рис. 1). Измерения проводили в сантиметрах (см).

Максимальное и минимальное значения роста, составили 150 и 190 см («стоя») и 107 и 140 см («сидя») соответственно. Средний рост мужчин составил 179 ± 7 см и 123 ± 6 («стоя» и «сидя», соответственно), средний рост женщин — 163 ± 7 см и 124 ± 6 см («стоя» и «сидя» соответственно).

Выделение ДНК

Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (Маниатис и др., 1984).

Выбор генов

При выборе генов-кандидатов использованы данные литературы последних 10 лет и базы данных Internet: www.ncbi.nlm.nih.gov, www.genome.gov/GWASStudies.

Критериями включения гена (генетического маркера) в исследуемый список были:

1. Положительная ассоциация SNP с признаком, которая не менее чем дважды повторяется в исследованиях, выполненных по типу «ген-фенотип» и полногеномных исследованиях ассоциаций.

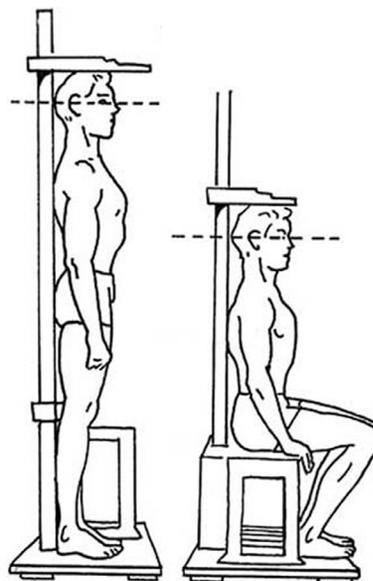


Рис. 1. Измерение роста стоя и сидя (www.fiziolive.ru)

2. Функциональная значимость продукта предполагаемого гена-кандидата (участие в метаболических путях, определяющих развитие и размеры тела человека).
3. Функциональная значимость генетического маркера (однонуклеотидные замены расположены в промоторной области, границе экзон-интронных стыков и в экзонах).
4. Частота минорной аллели 10–40 %.

В результате проведенного анализа с учетом вышеперечисленных требований для дальнейшего анализа нами были отобраны 13 генетических маркеров представленных в таблице 1.

Таблица 1

Гены и наследственные маркеры роста

Ген	Белковый продукт	Номер rs	Замена	Частота «первой» аллели		
				Данные NCBI	Собственные данные	P*
<i>EFEMP1</i>	EGF содержащий фибулин-подобный белок внеклеточного матрикса 1	rs3791675	G>A	0,75	0,70	0,20
<i>ZBTB38</i>	Белок 38, содержащий домены «ВТВ» и «цинковые пальцы»	rs6763931	G>A	0,57	0,56	0,88
<i>HNIP</i>	Хейджок-взаимодействующий белок	rs1812175	A>G	0,17	0,14	0,26
<i>LCORL</i>	Ко-репрессороподобный лигандзависимый ядерный рецептор	rs6830062	A>G	0,89	0,87	0,42
<i>ADAMTSL3</i>	Адамподобный белок 3	rs2554380	T>C	0,78	0,83	0,12
<i>CDH13</i>	Кадгерин 13	rs1035569	A>G	0,70	0,69	0,87
<i>JAZF1</i>	Ядерный белок с цинковыми пальцами	rs 849140	A>G	0,37	0,41	0,27
<i>IGF1R</i>	Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1	rs 907806	A>G	0,89	0,89	1
<i>GHSR</i>	Ген секреторного рецептора гормона роста	rs572169	G>A	0,72	0,72	1
<i>CABLES1</i>	Связывающий белок циклин-зависимых киназ	rs4800148	G>A	0,24	0,22	0,64
<i>IFNG</i>	Интерферон гамма	rs1904559	G>A	0,89	0,85	0,15
<i>VDR3</i>	Рецептор витамина D	rs731236	T>C	0,56	0,63	0,07
<i>IGFBP3</i>	Инсулиноподобный фактор роста	rs2854744	T>G	0,48	0,27	<0,01

* — при сравнении частот аллелей вышеперечисленных генов между группой жителей Санкт-Петербурга и «усредненной» европейской популяцией

Анализ образцов ДНК

Анализ полиморфизма генов *EFEMP1*, *ZBTB38*, *HHIP*, *LCORL*, *ADAMTSL3*, *CDH13*, *JAZF1*, *IGF1R*, *GHSR*, *CABLES1*, *IFNG*, *VDR3*, *IGFBP3* проводили методом ПЦР/ПДРФ анализа с использованием праймеров для генотипирования, разработанных ООО «БиоГлот» (в рамках ГК № 16.512.11.2035).

Реакционная смесь (25 мкл) для ПЦР во всех случаях была следующего состава: вода, 1,5 мМ $MgCl_2$, 0,2 мМ каждого из dNTP («Силекс», Россия), 2,5 ед. акт. Таq-полимеразы («Силекс», Россия), смесь оригинальных праймеров (F & R) по 0,2 пМ каждого из прямых и обратных праймеров (в отдельной пробирке для каждого из ге-

нов), ДНК-матрица (1 мкл) и буфер для ПЦР: 6,7 мМ Трис-НСI pH 8,6; 16,6 мМ $(NH_4)_2SO_4$; 0,001 % Тритон X-100. Условия проведения ПЦР-реакций были следующие: 94 °C — 5 мин; 37 циклов: 94 °C — 30 с; 60 °C — 30 с; 72 °C — 1 мин; закл. синтез 72 °C — 5 мин.

Размеры ПЦР-продуктов, а также использованные для гидролиза эндонуклеазы и размеры ДНК-фрагментов после гидролиза представлены в таблице 2.

Гидролиз эндонуклеазами рестрикции проводили согласно рекомендациям производителя («СибЭнзим», Россия). Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 6%-м полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией

Таблица 2

Параметры ПЦР/ПДРФ анализа

Ген	Замена	Эндонуклеаза рестрикции	Размеры фрагментов
<i>EFEMP1</i>	G>A	Alu I	A/A — 231 п.о. A/G — 231, 198 и 33 п.о. G/G — 198 и 33 п.о.
<i>ZBTB38</i>	G>A	BstDE I	G/G — 179 п.о. G/A — 179, 162 и 27 п.о. A/A — 162 и 27 п.о.
<i>HHIP</i>	A>G	Tag I	A/A — 250 п.о. A/G — 250, 224 и 26 п.о. G/G — 224 и 26 п.о.
<i>LCORL</i>	A>G	BamH I	A/A — 196 п.о. A/G — 196, 138 и 58 п.о. G/G — 138 и 58 п.о.
<i>ADAMTSL3</i>	T>C	BstNS I	C/C — 274 п.о. T/C — 274, 205 и 69 п.о. T/T — 205 и 69 п.о.
<i>CDH13</i>	A>G	Hinf I	A/A — 210 п.о. A/G — 210, 187 и 29 п.о. G/G — 187 и 29 п.о.
<i>JAZF1</i>	A>G	Fsp4H I	A/A — 219 п.о. A/G — 219, 140 и 79 п.о. G/G — 140 и 79 п.о.
<i>IGF1R</i>	A>G	Bsc4 I	A/A — 246 п.о. A/G — 246, 222 и 24 п.о. G/G — 222 и 24 п.о.
<i>GHSR</i>	G>A	BspAC I	A/A — 211 п.о. A/G — 211, 114 и 96 п.о. G/G — 114 и 96 п.о.
<i>CABLES1</i>	G>A	Acl I	A/A — 274 п.о. A/G — 274, 185 и 89 п.о. G/G — 185 и 89 п.о.
<i>IFNG</i>	G>A	Ags I	G/G — 141 п.о. G/A — 141, 95 и 46 п.о. A/A — 95 и 46 п.о.
<i>VDR3</i>	T>C	Tag I	T/T — 292 п.о. T/C — 292, 190 и 102 п.о. C/C — 190 и 102 п.о.
<i>IGFBP3</i>	A>C	Acc16 I	A/A — 316 п.о. A/C — 316, 266 и 50 п.о. C/C — 266 и 50 п.о.

в проходящем УФ свете. На рисунке 2 приведены примеры электрофореграмм для выявления генотипов некоторых их проанализированных генов.

Методы статистической обработки

Для сравнения частот аллелей использовали точный критерий Фишера, соответствие частот генотипов распределению Харди-Вайнберга оценивали, используя критерий χ -квадрат, в качестве статистического метода оценки корреляции использовали критерий Пирсона, для построения модели предсказания роста применяли линейную регрессию. В качестве исходных параметров модели использовались данные об аллелях индивидуумов по рассматриваемым SNP: гомозиготы по аллели, имеющей большую частоту (в исследуемой популяции), получали код «0», гетерозиготы — код «1», гомозиготы по аллели, имеющей меньшую частоту — код «2».

Формула для линейной регрессионной модели в таком общем виде:

$$Y = \beta_0 + \sum_j \beta_j x_j = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n$$

где Y — это значение предсказываемого признака, β_0 — свободный член, x_j — параметр, соответствующий j -му SNP у индивидуума, может принимать значения {0, 1, 2}, β_j — соответствующий регрессионный коэффициент при параметре x_j (т.е. соответствующий j -му SNP).

Далее методом пошагового включения/удаления параметров (stepwise algorithm) в случае каждого признака была определена наиболее точная модель и соответственно наиболее значимые параметры (SNP). В качестве критерия точности модели использовали ин-

формационный критерий Акаике (AIC), который может быть выражен в виде:

$$AIC = 2k + n(\ln(RSS))$$

где k — число параметров модели, n — число индивидуумов, по которым строится модель, а $RSS = \sum_{i=1}^n \epsilon_i^2$ (residual sum of squares — остаточная сумма квадратов), где ϵ_i — разность реального и предсказанного моделью значения рассматриваемого признака у i -го индивидуума. Средняя ошибка = $1/n \sum_{i=1}^n \epsilon_i$.

Критический уровень значимости для отвержения нулевой гипотезы принимали равным 0,01. Вычисления проводили в среде для статистических вычислений R (www.R-project.org).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей генов *EFEMP1*, *ZBTB38*, *HNIP*, *LCORL*, *ADAMTSL3*, *CDH13*, *JAZF1*, *IGF1R*, *GHSR*, *CABLES1*, *IFNG*, *VDR3*, *IGFBP3* в изученной группе представлены в таблице 1. При сравнении частот аллелей вышеперечисленных генов между группой жителей Санкт-Петербурга и «усредненной» европейской популяцией, представленной в базе NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>) под популяционными идентификаторами: «НарМар-CEU», «CAUC3», «AFD_EUR_PANEL»), статистически значимые отличия были выявлены только для маркера rs2854744 гена *IGFBP3*. Данные отличия, скорее всего, обусловлены небольшим числом проанализированных жителей Европы (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_

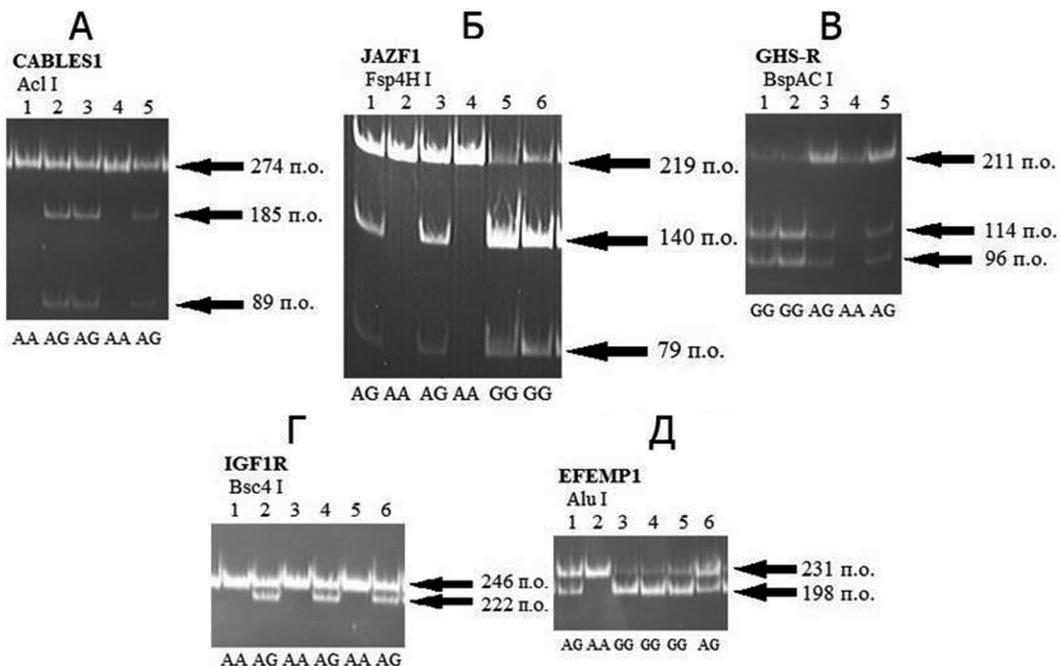


Рис. 2. Примеры электрофореграмм после проведения рестрикционного анализа

Таблица 3

Данные корреляционного анализа генотипов изученных генов и роста

Гены	Мужчины/рост						Женщины/рост					
	стоя			сидя			стоя			сидя		
	г	t	p	г	t	p	г	t	p	г	t	p
<i>ADAMTSL3</i>	-0,09	-0,90	0,37	-0,22	-2,11	0,04	-0,03	-0,44	0,66	<0,01	0,01	0,99
<i>CABLES1</i>	-0,15	-1,41	0,16	-0,03	-0,33	0,74	-0,02	-0,32	0,75	-0,04	-0,51	0,61
<i>CDH13</i>	0,03	0,29	0,77	0,06	0,53	0,60	-0,03	-0,38	0,71	0,07	0,98	0,33
<i>EFEMP1</i>	0,01	0,13	0,90	-0,01	-0,11	0,91	-0,01	-0,07	0,94	0,02	0,26	0,80
<i>GHSR</i>	0,31	3,09	<0,01	0,28	2,79	0,01	-0,09	-1,38	0,17	0,03	0,44	0,66
<i>HHIP</i>	-0,10	-0,96	0,34	-0,08	-0,78	0,44	-0,11	-1,63	0,10	-0,10	-1,50	0,14
<i>IFNG</i>	-0,04	-0,41	0,68	-0,02	-0,16	0,87	-0,06	-0,82	0,41	<0,01	-0,05	0,96
<i>IGF1R</i>	-0,10	-0,91	0,36	-0,11	-1,01	0,32	0,10	1,48	0,14	0,08	1,23	0,22
<i>IGFBP3</i>	-0,13	-1,22	0,23	-0,21	-2,08	0,04	0,00	-0,03	0,97	0,07	0,98	0,33
<i>JAZF1</i>	0,04	0,40	0,69	0,08	0,74	0,46	0,10	1,41	0,16	0,03	0,49	0,63
<i>LCORL</i>	-0,15	-1,48	0,14	-0,18	-1,79	0,08	-0,09	-1,38	0,17	-0,01	-0,09	0,93
<i>VDR3</i>	-0,11	-1,04	0,30	0,04	0,40	0,69	0,08	1,17	0,24	0,01	0,10	0,92
<i>ZBTB38</i>	-0,09	-0,90	0,37	-0,22	-2,11	0,04	-0,03	-0,44	0,66	<0,01	0,01	0,99

viewTable.cgi?pop=1371). Распределение соответствующих генотипов по всем генам в исследуемой группе соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($\chi^2 < 2,4$; $p > 0,05$).

Для оценки влияния генотипов изученных генов на рост человека («стоя» и «сидя») был использован метод оценки корреляции по Пирсону (r). Была выявлена статистически значимая корреляция между rs572169 гена *GSHR* и ростом «стоя» и «сидя» ($p < 0,006$) («редкая аллель» А преобладала у высоких мужчин по сравнению с низкими). Однако при разделении группы на мужчин и женщин статистически значимая корреляция между rs572169 гена *GSHR* и ростом сохранилась только у мужчин (см. табл. 3). Наиболее высокие значения коэффициента корреляции между генотипом и ростом у женщин получены для rs1812175 гена *HHIP*: у высоких людей преобладают «частая аллель» Т (табл. 3).

Белковый продукт гена *GSHR* принимает участие в метаболизме гормона роста. Ген *GSHR* кодирует секреторный рецептор гормона роста, который, как предполагают, играет роль в энергетическом обмене и регуляции массы тела. Изоформа *GHSR* (*GHS-R1a*) представляет собой рецептор для белка грелина, который участвует в высвобождении гормона роста из передней доли гипофиза, стимулируя аппетит и набор веса.

Также показано, что мутации в данном гене ассоциированы с низкорослостью (Riedl et al., 2012). Белковый продукт гена *HHIP* является сигнальной молекулой, которая играет важную роль в регуляции морфогенеза. Белок *HHIP* человека является гомологом хейдж-хоковых белков развития у плодовой мушки дрозофилы (Weedon et al., 2008).

Таким образом, участие данных генов в формировании признака «рост» не вызывает сомнения. Однако использование традиционных методов статистики (F-критерий, Хи-квадрат, корреляционный анализ и др.) в прогнозировании количественных фенотипических признаков человека на основании исследования большого числа генов не позволяет создавать эффективные модели предсказания роста. Это связано с тем, что большинство из них не учитывает эпистатические взаимодействия между генами, а также не позволяет «суммировать» генетические данные с другими параметрами. После анализа методов обработки количественных фенотипических показателей, нами был выбран метод линейной регрессии, эффективно работающий с непрерывными значениями (Xu et al., 2010).

При построении модели предсказания роста мы использовали анкетные данные индивидов (рост человека, пол) и данные о генотипах по 13-ти вышеперечислен-

Таблица 4

Параметры и характеристики регрессионных моделей роста, полученных на основании генетических данных

Параметр/ характеристики	Мужчины/рост				Женщины/рост			
	стоя		сидя		стоя		сидя	
	Значение коэффициента	P	Значение коэффициента	P	Значение коэффициента	P	Значение коэффициента	P
Свободный член уравнения	176,17	<10–16	130,27	<10–16	163,30	<10–16	124,35	<10–16
<i>GHSR</i>	3,01	0,002	1,38	0,016	—	—	—	—
<i>LCORL</i>	–1,95	0,161	–1,37	0,092	—	—	—	—
<i>CABLES1</i>	–1,73	0,163	—	—	—	—	—	—
<i>ADAMTSL3</i>	—	—	–0,97	0,107	—	—	—	—
<i>IGFBP3</i>	—	—	–0,88	0,135	—	—	—	—
<i>HHIP</i>	—	—	—	—	–1,33	0,092	–0,75	0,136
<i>JAZF1</i>	—	—	—	—	0,89	0,140	—	—
Скорректированный коэффициент детерминации R ² (adjusted R-squared)	0,109		0,127		0,013		0,006	
Средняя ошибка, см	4,6		2,9		4,6		2,8	
* — выделены статистически значимые значения								

ным маркерам. Был произведен анализ моделей с различными параметрами, учитывающими его генетические особенности. В таблице 4 представлены параметры моделей, наиболее четко описывающие рост человека.

Оценить эффективность данных моделей на сегодняшний день можно только на основании общепризнанного скорректированного коэффициента детерминации (adjusted R²), который позволяет сравнивать модели с разным числом факторов (McCullagh P., Nelder J., 1989). Коэффициент детерминации является одним из основных критериев эффективности модели. Данный критерий показывает, насколько полно исследуемые факторы и их комбинации, присутствующие в модели, описывают изменения случайной величины. Чем ближе значение R² к 1, тем точнее модель. При значении коэффициента 0 — модель считается неэффективной. Основу оценки эффективности модели составляет анализ наблюдаемых и прогнозируемых значений. Расхождение между этими значениями называется ошибкой прогноза. Поскольку значение ошибки прогноза непосредственно зависит от случайных статистических выборок (их размера и наблюдаемых значений), то и сама ошибка прогноза — величина случайная. Для анализа влияния слагаемых

ошибки на ее значение и применяют коэффициент детерминации R².

Как видно из таблицы 4 наиболее высокие показатели коэффициентов детерминации получены для мужчин. Используя разработанную модель для индивидов мужского пола, рост «стоя» можно предсказывать с ошибкой +4,6 см, а рост «сидя» — +2,9 см. Полученные коэффициенты детерминации для женщин (0,013 и 0,006 для роста «стоя» и «сидя» соответственно) значительно ниже, чем для мужчин (0,109 и 0,127, для роста «стоя» и «сидя» соответственно), однако ошибка прогноза роста практически не отличается. Полученные результаты свидетельствуют о большей генетической детерминированности роста мужчин.

Нельзя не отметить, что для предсказания роста «сидя» получены лучшие характеристики, чем для предсказания роста «стоя». При измерении роста «стоя» пациент становится спиной к вертикальной стойке, касаясь ее пятками, ягодицами и межлопаточной областью. Тогда как при измерении роста «сидя» пациент садится на скамейку, касаясь вертикальной стойки ягодицами и межлопаточной областью. Таким образом, при измерении роста в положении сидя не учитывается истинная длина нижних конечностей, дающая необходимое представление о про-

порциях тела. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что рост «стоя», является более сложным признаком, чем рост «сядя» (а известно, что модели гораздо лучше описывают простые признаки, чем сложные) (Аульченко, 2010).

Подытоживая необходимо отметить, что предлагаемая линейная модель позволяет проводить оценку роста как количественного признака, дальнейшее совершенствование которой путем включения новых генетических параметров и параметров внешней среды, представляется весьма перспективным.

Работа поддержана государственным контрактом Минобрнауки России № 16.512.11.2035.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аульченко Ю.С., 2010. Разработка и применение методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков: Докт. дис. Новосибирск, 291 с.
2. Баранов В.С., 2009. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб: Изд-во Н-Л. 528 с.
3. Инге-Вечтомов С.Г., 2010. Генетика с основами селекции. СПб.: Изд-во Н-Л. 720 с.
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д., 1984. Молекулярное клонирование. М.: Мир. 480 с.
5. Budowle B., van Daal A., 2008. Forensically relevant SNP classes // *BioTechniques 25th Anniversary*. Vol. 44. N 5. P. 603–610.
6. Gudbjartsson D., Walters G., Thorleifsson G. et al., 2008. Many sequence variants affecting diversity of adult human height // *Nat. Genet.* Vol. 40. P. 609–615.
7. Lettre G., Jackson A., Gieger C. et al., 2008. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth // *Nat. Genet.* Vol. 40. P. 584–591.
8. Liu F., van Duijn K., Vingerling J.R. et al., 2010. Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes // *Current Biology*. Vol. 19. N 5. P. 192–193.
9. McCullagh P., Nelder J., 1989. *Generalized Linear Models*. Second Edition. — Chapman & Hall / CRC. 512 P.
10. Pritchard J.K., 2001. Are rare variants responsible for susceptibility to complex disease? // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 69. P. 124–137.
11. Reich D.E., Lander E.S., 2001. On the allelic spectrum of human disease // *Trends Genet.* Vol. 17. N 9. P. 502–510.
12. Riedl S., Hughes I., Harris M. et al., 2012. GH secretagogue receptor gene polymorphisms are associated with stature throughout childhood // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 166. N 6. P. 1079–1085.
13. Sanna S., Jackson A.U., Nagaraja R. et al., 2008. Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height // *Nat. Genet.* Vol. 40. P. 198–203.
14. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1056> (дата обращения: 15.09.2012).
15. URL: <http://www.R-project.org>. Development Core Team (Виртуальная среда для компьютеризированной статистики). Дата обращения: 15.09.2012.
16. Weedon M.N., Lango H., Lindgren C.M. et al., 2008. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height // *Nat. Genet.* Vol. 40. N 5. P. 575–583.
17. Wright A.F., Hastie N.D., 2001. Complex genetic diseases: controversy over the Croesus code // *Genome Biol.* Vol. 8. N 2. Comment 2007.1–comment 2007.8.
18. Xu S., Hu Z., 2010. Generalized Linear Model for Interval Mapping of Quantitative Trait Loci // *Theor. Appl. Genet.* Vol. 121. N 1. P. 47–63.

A STUDY OF GENETIC MARKERS OF HUMAN HEIGHT

Glotov A. S., Vashukova E. S., Glotov O. S., Tarkovskaya I. V., Kurilov R. V., Ditkina E. Y., Pugacheva I. V., Belonog O. L., Makhrova I. A., Pakin V. S., Aseev M. V., Ivashchenko T. E.

✳ **SUMMARY:** A population study of polymorphisms of *EFEMP1*, *ZBTB38*, *HHIP*, *LCORL*, *ADAMTSL3*, *CDH13*, *JAZF1*, *IGF1R*, *GHSR*, *CABLES1*, *IFNG*, *VDR3*, and *IGFBP3* genes, which possibly influence human height, was carried out using PCR-RFLP. Population frequencies of alleles and genotypes for these genes were established. A correlation between the rs572169 variant of *GSHR* gene and male height was found. We suggest a model for prediction of human height on the basis of logistic regression method. The obtained data indicate a possibility to assess human height on the basis of genetic markers.

✳ **KEY WORDS:** body height; genes; correlation; regression; polymorphism.

✳ Информация об авторах

Глотов Андрей Сергеевич — к.б.н., с.н.с., н.с., Федеральное бюджетное учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. 199034, СПб, Менделеевская линия, д. 3. ООО «БиоГлот». 197341, СПб, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А. E-mail: iagmail@ott.ru.

Glotov Andrey Sergeevich — candidate of biological scientist, senior scientist, laboratory of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, 199034, Russia. Scientist of LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-N, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.

✿ Информация об авторах

- Вашукова Елена Сергеевна** — биолог, н.с., Федеральное бюджетное учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Вашукова Elena Sergeyevna** — biolog, laboratory of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, 199034, Russia. Scientist of LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Глов Олег Сергеевич** — к.б.н., с.н.с., н.с., Федеральное бюджетное учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А. E-mail: olglov@mail.ru.
- Глов Oleg Sergeevich** — candidate of biological scientist, senior scientist, laboratory of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, 199034, Russia. Scientist of LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 199034, Russia. E-mail: olglov@mail.ru.
- Тарковская Ирина Васильевна** — лаборант. ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А.
- Tarkovskaya Irina Vasilyevna** — laboratory, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia.
- Курилов Роман Владимирович** — н.с., ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А.
- Kurilov Roman Vladimirovich** — research, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia.
- Диткина Екатерина Юрьевна** — н.с., ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А.
- Ditkina Ekaterina Yuryevna** — research, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia.
- Пугачева Ирина Владимировна** — н.с., ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А.
- Pugacheva Irina Vladimirovna** — researcher, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia.
- Белоног Ольга Львовна** — н.с., ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А.
- Belonog Olga Lvovna** — research, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia.
- Махрова Ирина Александровна** — н.с., к.м.н., ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А.
- Makhrova Irina Aleksandrovna** — Ph.D, research, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia.
- Пакин Владимир Степанович** — клинический ординатор, Федеральное бюджетное учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Pakin Vladimir Stepanovich** — medical residents, laboratory of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, 199034, Russia. Laboratory, LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Асеев Михаил Владимирович** — к.б.н., с.н.с., н.с., Федеральное бюджетное учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Aseyev Mikhail Vladimirovich** — candidate of biological scientist, senior scientist, laboratory of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, 199034, Russia. Scientist of LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Иващенко Татьяна Эдуардовна** — д.б.н., в.н.с., н.с., профессор, Федеральное бюджетное учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ООО «БиоГлот». 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А. E-mail: iagmail@ott.ru.
- Ivashchenko Tatyana Eduardovna** — professor, doctor of biological sciences, laboratory of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, 199034, Russia. Senior scientist of of LLC BioGlot. Kolomyazhskiy Ave., 28, R. 2, of. 31-H, lit. A, Saint-Petersburg, 197341, Russia. E-mail: iagmail@ott.ru.