

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *COL1A1* И *VDR* У ДЕТЕЙ СО СКОЛИОЗОМ

© С.В. Виссарионов<sup>1</sup>, В.И. Ларионова<sup>1</sup>, И.В. Казарян<sup>1</sup>, А.Н. Филиппова<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>2</sup>, А.Н. Войтович<sup>2</sup>, Е.В. Ротчева<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> Детская областная клиническая больница, Тверь

Статья поступила в редакцию: 31.10.2016

Статья принята к печати: 16.02.2017

**Актуальность.** Выявление генетических предпосылок развития деформации позвоночника.

**Цель работы** — провести сравнительный анализ распределения частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам -3731A/G (Cdx2) и +61968T/C (TaqI) гена *VDR* и -1997G/T и +1245G/T (Sp1) гена *COL1A1* у пациентов со сколиотической деформацией позвоночника различной этиологии и у детей без ортопедической патологии. Проанализировать взаимосвязь исследованных молекулярно-генетических маркеров с развитием сколиоза.

**Материалы и методы.** Клинико-генетическое обследование было проведено у 154 детей с врожденным сколиозом, 145 детей с идиопатическим сколиозом и 278 пациентов без ортопедической патологии. Молекулярно-генетическое тестирование осуществлялось методом ПЦР.

**Результаты.** Генотип tt/GG гена *VDR* встречается в группе детей с врожденным сколиозом более чем в 2 раза чаще, чем в группе детей, не имеющих сколиотической деформации позвоночника, соответственно в 11 и 5,2 % случаев ( $\chi^2 = 4,17$ ; d. f. = 1;  $p = 0,04$ ).

**Заключение.** Нами выявлено, что дети — носители аллеля t(C) и генотипа tt(CC) среди пациентов с врожденным сколиозом встречались достоверно чаще по сравнению с детьми, не имеющими сколиотической деформации позвоночника ( $\chi^2 = 6,79$ ; d. f. = 2;  $p = 0,03$ ).

**Ключевые слова:** врожденный сколиоз, идиопатический сколиоз, полиморфизм, гены.

## THE GENE POLYMORPHISMS OF *COL1A1* AND *VDR* IN CHILDREN WITH SCOLIOSIS

© S.V. Vissarionov<sup>1</sup>, V.I. Larionova<sup>1</sup>, I.V. Kazarian<sup>1</sup>, A.N. Filippova<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>2</sup>, A.N. Voitovich<sup>2</sup>, E.V. Rotchev<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery, 2017;5(1):5-12

Received: 31.10.2016

Accepted: 16.02.2017

**Background.** Identification of the genetic prerequisites for development of spinal deformity.

**Aim.** The aim of the study was to assess the frequency of distribution of alleles and genotypes for polymorphisms -3731A/G (Cdx2) and +61968T/C (TaqI) of the *VDR* gene and -1997G/T and +1245G/T (Sp1) of the *COL1A1* gene in children with scoliosis of various etiologies and in healthy children.

**Materials and methods.** Clinical genetic testing was performed in 154 children with congenital scoliosis, 145 children with idiopathic scoliosis, and 278 children without an orthopedic pathology. The molecular genetic testing was performed by PCR.

**Results.** Genotype tt/GG *VDR* gene incidence is twice as high in children with congenital scoliosis than in children who do not have scoliosis (11% and 5.2% of cases, respectively;  $\chi^2 = 4.17$ ; df = 1;  $p = 0.04$ ).

**Conclusion.** We have found that children with the allele carriers t(C) and genotype tt(CC) in patients with congenital scoliosis were significantly more likely than children without scoliosis spinal deformity.

**Keywords:** congenital scoliosis, idiopathic scoliosis, polymorphism, genes.

## Введение

Поиском этиологических факторов деформаций позвоночника у детей ученые и клиницисты занимаются уже несколько столетий. Появление молекулярно-генетических и биохимических технологий позволило взглянуть на проблему сколиозов, далекую от решения и на современном этапе развития медицины, с более фундаментальных позиций [1, 2].

Искривление позвоночника может формироваться на фоне аномалии позвонков и проявляться в процессе роста и развития ребенка на фоне анатомически нормального строения последних. В первом варианте выявляемые в постнатальном периоде деформации позвоночника являются врожденными, во втором — идиопатическими.

Независимо от характера деформации сколиоз является мультифакторным заболеванием, формирование которого обусловлено как генетической детерминантой, так и факторами внешней среды [3].

В связи с развитием идиопатического сколиоза (ИС) и врожденного сколиоза исследовались гены-кандидаты: ген эпидермального фактора роста [4]; *DLL3* [5]; *WNT3A* [6]; *TBX6* [7] и др. В качестве «кандидатных» генов, вносящих определенный вклад в формирование деформаций позвоночника, рассматриваются гены, продукты которых вовлечены в процессы костного метаболизма и остеогенеза. Среди многих генов этой группы особенно значимыми считаются ген рецептора витамина D (*VDR*) и ген коллагена I типа (*COL1A1*) [8].

Известно, что витамин D и его активные метаболиты играют ключевую роль в фосфорно-кальциевом гомеостазе и в костном метаболизме, регулируют рост и дифференцировку клеток в различных органах-мишенях [9–10].

Витамин D является лигандом для ядерного рецептора, кодируемого геном *VDR* и являющегося регулятором активности многих генов-мишеней путем его взаимодействия со специфическими последовательностями ДНК в промоторных областях этих генов [11]. Установлено, что под воздействием кальцитриола, или витамина D<sub>3</sub>, снижается экспрессия гена коллагена I типа [12–13].

Органический матрикс костей на 95 % представлен коллагеном I типа, аминокислотная структура которого кодируется геном *COL1A1* [14].

Ген рецептора витамина D расположен на хромосоме 12q12-14, состоит из 60 тысяч пар нуклеотидов и включает 10 экзонов и 8 интронов [14]. Было идентифицировано несколько полиморфизмов длин фрагментов рестрикции (RFLPs) в гене *VDR* (*BsmI*, *TaqI*, *ApaI*, *FokI*, полиадениловый мононуклеотидный (поли-(A)-повтор)). Функциональные мутации в этом гене влияют на минеральный обмен и минеральную плотность костной ткани [14]. Сайт для *TaqI*-рестриктазы расположен внутри 9-го экзона. Данный полиморфизм характеризуется заменой тимина (Т) на цитозин (С) (*rs731236*). В ряде исследований отмечается связь данного полиморфизма гена *VDR* с минеральной плотностью костей [8], а также с такими заболеваниями, как остеопороз [14], хронический периодонтит [15], сахарный диабет 1-го типа [16].

Полиморфизм *Cdx2* (*rs11568820*) расположен в промоторной области гена *VDR* и ассоциирован с пониженной минеральной плотностью кости [17], повышенным риском переломов, в частности позвоночника [18], колоректальным раком [19]. К.Т. Suh et al. проанализировали распределение аллелей и генотипов по *Cdx2*-полиморфизму гена *VDR* у 198 девочек с идиопатическим сколиозом II–IV степеней и у здоровых девочек. Не было выявлено достоверных различий в их частотах. Авторы не выявили достоверных различий в показателях минеральной плотности костной ткани у детей с ИС-носителей различных аллелей и генотипов *Cdx2*-полиморфизма гена *VDR* [20]. Вместе с тем в ряде исследований было выявлено снижение показателей минеральной плотности костей у детей с ИС [21, 22] и остеопения рассматривалась в качестве фактора риска прогрессирующего течения ИС [23].

В исследованиях, посвященных изучению полиморфизма *Sp1* (*rs1800012*), расположенного в 1-м интроне гена *COL1A1*, выявлена ассоциация аллеля s с пониженной минеральной плотностью кости, остеопорозом и риском переломов [24]. В некоторых исследованиях было доказано, что у носителей аллеля s как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии имеются нарушение функции коллагена и предрасположенность к остеопорозу [25]. Кроме того, было выявлено снижение показателей минеральной плотности костной ткани у носителей некоторых комбинаций генотипов –1997G/T (*PCOL2*) и +1245G/T (*Sp1*) гена *COL1A1* [26, 27].

Анализ данных предыдущих исследований позволил прийти к заключению, что структурные изменения генов рецептора витамина D и коллагена I типа могут быть связаны с развитием врожденных и приобретенных деформаций позвоночника. Представляется актуальным проведение настоящего исследования, целью которого явилось проведение молекулярно-генетического тестирования -3731A/G (Cdx2) и +61968T/C (TaqI) гена *VDR* и -1997G/T (PCOL2) и +1245G/T (Sp1) гена *COL1A1* у пациентов со сколиотической деформацией позвоночника различной этиологии и здоровых детей с последующим изучением у них распределения частот аллелей и генотипов по изученным полиморфизмам и проведением анализа взаимосвязи исследованных молекулярно-генетических маркеров с развитием сколиоза.

## Материалы и методы

В период с 2008 по 2011 г. нами обследовано 195 детей с врожденным сколиозом в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Дети, имеющие сколиотическую деформацию позвоночника в структуре различных генетических синдромов, были исключены из исследования (41 человек). Первую группу сравнения составили 145 больных с идиопатическим сколиозом II–IV степеней тяжести в возрасте от 12 до 18 лет, находящихся на стационарном лечении в клинике патологии позвоночника и нейрохирургии Детского ортопедического института им. Г.И. Турнера. Во вторую группу сравнения были включены 278 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, у которых на момент осмотра не выявлено признаков деформации позвоночника (допускалось нефиксированное нарушение осанки). Эти пациенты проходили амбулаторное обследование по поводу заболеваний, не связанных с патологией скелета. Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В таблице 1 представлены результаты распределения исследуемых групп детей по полу и возрасту.

Материалом исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. ДНК для исследования выделялась из лейкоцитов периферической крови.

Определение TaqI-, Cdx2-полиморфизмов гена рецептора витамина D (*VDR*) осуществлялось методом ПДРФ с использованием рестриктаз TaqI, Cdx2. Определение Sp1-полиморфизма гена  $\alpha$ I-цепи коллагена I типа (*COL1A1*) проводили методом ПДРФ с использованием рестриктазы BseII. Определение 1997G/T(rs1107946)-полиморфизма гена  $\alpha$ I-цепи коллагена I типа (*COL1A1*) проводили методом ПДРФ с использованием рестриктазы BstMAI.

Статистическая обработка данных произведена в программе Statistica 5.5 (Stat-Soft. Inc.). Для оценки соответствия распределения генотипов по изученным полиморфным маркерам равновесию Харди – Вайнберга и для сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов по изученным полиморфизмам в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом, а также в группе детей, не имеющих сколиотической деформации, использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

О наличии связи определенных генотипов с развитием сколиотической деформации судили по величине отношения шансов (*OR — odds ratio*) — показателю, отражающему, во сколько раз вероятность оказаться в группе «случай» (больные) отличается от вероятности оказаться в группе «контроль» (здоровые) для носителя определенного генотипа (аллеля) по изученным полиморфизмам генов *VDR* и *COL1A1*:  $OR = (A/B)/(C/D)$ , где *A* и *B* — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно; а *C* и *D* — количество здоровых, имеющих и не имеющих мутантный генотип или аллель соответственно. По *OR* предполагают о связи данного генотипа с риском развития заболевания.

Таблица 1

Распределение детей в исследуемых группах по полу и возрасту

| Гр. пол  | Врожденный сколиоз, n (%) | Средний возраст (годы) | Идиопатический сколиоз, n (%) | Средний возраст (годы) | Контроль, n (%) | Средний возраст (годы) |
|----------|---------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|
| Мальчики | 63 (40,9)                 | 7,2 ( $\pm 0,4$ )      | 15 (10,3)                     | 15,4 ( $\pm 0,1$ )     | 124 (44,7)      | 11,2 ( $\pm 0,2$ )     |
| Девочки  | 91 (59,1)                 |                        | 130 (89,7)                    |                        | 154 (55,3)      |                        |
| Всего    | 154                       |                        | 145 (100)                     |                        | 278 (100)       |                        |

OR = 1 свидетельствует об отсутствии связи данного генотипа с риском развития заболевания; OR > 1 означает повышенный риск развития заболевания; OR < 1 говорит об отрицательной ассоциации ДНК-маркера с развитием патологии. Для расчетов использовали программу «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях случай – контроль» ([http://test.tarotili.ru/calculator\\_or.php](http://test.tarotili.ru/calculator_or.php)). Для OR рассчитывался доверительный интервал (CI) при 95 % уровне значимости.

## Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR* и *COL1A1* по всем изученным полиморфизмам в анализируемых выборках обследованных пациентов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Результаты распределения аллелей и генотипов по полиморфизмам гена *VDR* – +61968Т > С, –3731А > G и гена *COL1A1* – +1245 G > Т, –1997 G > Т у пациентов, страдающих врожденным и приобретенным сколиозом, и детей, не имеющих деформаций позвоночника, представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Распределение частот аллелей и генотипов генов *VDR* (+61968Т > С, –3731А > G) и *COL1A1* (+1245 G > Т, –1997 G > Т) в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом и детей, не имеющих деформации позвоночника**

| Гены, аллели, генотипы | Частоты аллелей и генотипов                  |                |  |
|------------------------|--|----------------|--|
|                        | ВС   | Контроль       | ИС   |
| <i>VDR</i>             |  |                |  |
| TaqI (+61968Т/С)       | <i>n</i> = 154                               | <i>n</i> = 271 | <i>n</i> = 145                               |
| T/T                    | 0,396  | 0,498          | 0,448  |
| T/t (Т/С)              | 0,455  | 0,421          | 0,428  |
| t/t (С/С)              | 0,149  | 0,081          | 0,124  |
| Статистика             | $\chi^2 = 6,79$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,03 |                | $\chi^2 = 2,31$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,31 |
| T*                     | 0,623  | 0,708          | 0,662  |
| t**                    | 0,377  | 0,292          | 0,338  |
| Статистика             | $\chi^2 = 6,51$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,01 |                | $\chi^2 = 1,91$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,17 |
| Cdx2(–3731А/С)         | <i>n</i> = 154                               | <i>n</i> = 269 | <i>n</i> = 145                               |
| А/А                    | 0,052  | 0,026          | 0,028  |
| А/С                    | 0,266  | 0,279          | 0,310  |
| С/С                    | 0,682  | 0,695          | 0,662  |
| Статистика             | $\chi^2 = 1,94$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,38 |                | $\chi^2 = 0,48$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,79 |
| А                      | 0,185  | 0,165          | 0,183  |
| С                      | 0,815  | 0,835          | 0,817  |
| Статистика             | $\chi^2 = 0,53$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,47 |                | $\chi^2 = 0,40$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,53 |
| <i>COL1A1</i>          |  |                |  |
| Sp1 (+1245 G/Т)        | <i>n</i> = 154                               | <i>n</i> = 276 | <i>n</i> = 145                               |
| S/S (G/С)              | 0,675  | 0,714          | 0,724  |
| S/s (G/Т)              | 0,292  | 0,272          | 0,248  |
| s/s (Т/Т)              | 0,032  | 0,014          | 0,028  |
| Статистика             | $\chi^2 = 1,88$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,39 |                | $\chi^2 = 1,07$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,59 |
| S*                     | 0,821  | 0,850          | 0,848  |
| s**                    | 0,179  | 0,150          | 0,152  |
| Статистика             | $\chi^2 = 1,17$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,28 |                | $\chi^2 = 0,00$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,96 |
| <i>PCOL2</i>           |  |                |  |
| (–1997 G/Т)            | <i>n</i> = 154                               | <i>n</i> = 268 | <i>n</i> = 145                               |
| G/С                    | 0,701  | 0,690          | 0,697  |
| G/Т                    | 0,253  | 0,280          | 0,262  |
| Т/Т                    | 0,045  | 0,030          | 0,041  |
| Статистика             | $\chi^2 = 0,94$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,62 |                | $\chi^2 = 0,48$ ; d. f. = 2; <i>p</i> = 0,79 |
| G                      | 0,828  | 0,830          | 0,828  |
| Т                      | 0,172  | 0,170          | 0,172  |
| Статистика             | $\chi^2 = 0,01$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,93 |                | $\chi^2 = 0,01$ ; d. f. = 1; <i>p</i> = 0,92 |

Примечание. d. f. — число степеней свободы; T\* и S\* — аллели, не имеющие сайта для рестриктазы; t\*\* и s\*\* — аллели, имеющие сайт для рестриктазы; ВС — врожденный сколиоз; ИС — идиопатический сколиоз.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов по полиморфизму +61968T > C гена *VDR* в группах пациентов со сколиотической деформацией позвоночника и детей, не имеющих деформаций позвоночника, выявил различия в их распределении. Среди пациентов с врожденным сколиозом чаще встречались дети — носители аллеля t(C) (0,377 vs 0,292;  $\chi^2 = 6,51$ ; d. f. = 1;  $p = 0,01$ ) и генотипа tt(CC) (0,149 против 0,081;  $\chi^2 = 6,79$ ; d. f. = 2;  $p = 0,03$ ) по сравнению с детьми, не имеющими сколиотической деформации позвоночника. Отношение шансов для носителей генотипа TT составило 0,66 (95 % CI 0,44–0,99), а для генотипа tt(CC) — 1,99 (95 % CI 1,07–3,70). Возможно, что носительство аллеля t гена *VDR* можно рассматривать как маркер повышенного риска развития врожденного сколиоза. Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфизму -3731A > G гена *VDR* и полиморфизмам (+1245 G > T, -1997 G > T) гена *COL1A1* не выявил достоверных различий в группах детей, имеющих врожденный и идио-

патический сколиоз. Также не было выявлено достоверных различий в распределении аллелей и генотипов по изученным полиморфным маркерам при сравнении их частот среди пациентов с различными типами сколиоза и контрольной группой.

Проведен анализ распределения сочетания аллелей и генотипов гена *VDR* (+61968T > C, -3731A > G) в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом и в группе детей без деформации позвоночника (табл. 3).

Носительство генотипа tt/GG гена *VDR* (+61968T > C, -3731A > G) встречается в группе детей с врожденным сколиозом более чем в 2 раза чаще, чем в группе детей, не имеющих сколиоза, — соответственно в 11 и 5,2 % случаев ( $\chi^2 = 4,17$ ; d. f. = 1;  $p = 0,04$ ). В группе детей с идиопатическим сколиозом этот генотип выявлен у 8,7 % больных. Не было выявлено статистических различий в носительстве этого генотипа в группах пациентов с идиопатическим сколиозом и у детей, не имеющих сколиотической деформации позвоночника.

Таблица 3

**Распределение комбинаций генотипов аллелей и генотипов *VDR* (+61968T > C, -3731A > G) в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом и в группе детей без деформации позвоночника**

| Ген, полиморфизмы                    | Комбинации генотипов | Врожденный сколиоз, n (%) | Идиопатический сколиоз, n (%) | Контроль, n (%) |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <i>VDR</i><br>+61968T > C -3731A > G | TT/GG                | 42 (27,2)                 | 45 (31,0)                     | 93 (34,5)       |
|                                      | TT/AA                | 3 (1,9)                   | 0                             | 3 (1,2)         |
|                                      | TT/AG                | 16 (10,4)                 | 20 (13,7)                     | 40 (14,8)       |
|                                      | tt/GG                | 17 (11,0)                 | 12 (8,7)                      | 14 (5,2)        |
|                                      | tt/AA                | 1 (0,7)                   | 1 (0,4)                       | 1 (0,4)         |
|                                      | tt/AG                | 5 (3,2)                   | 5 (3,5)                       | 6 (2,3)         |
|                                      | Tt/GG                | 44 (28,6)                 | 39 (26,9)                     | 79 (29,3)       |
|                                      | Tt/AA                | 4 (2,7)                   | 3 (2,0)                       | 5 (1,9)         |
|                                      | Tt/AG                | 22 (14,3)                 | 20 (13,8)                     | 28 (10,4)       |

Таблица 4

**Распределение комбинаций аллелей и генотипов *COL1A1* (+1245 G > T, -1997 G > T) в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом и в группе детей, не имеющих деформации позвоночника**

| Ген, полиморфизмы                          | Комбинации генотипов | Врожденный сколиоз, n (%) | Идиопатический сколиоз, n (%) | Контроль, n (%) |
|--|----------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <i>COL1A1</i> +1245 G > T /<br>-1997 G > T | ss/GG                | 5 (3,2)                   | 4 (2,7)                       | 8 (3,0)         |
|  | ss/TT                | 0                         | 0                             | 0               |
|  | ss/TG                | 0                         | 0                             | 0               |
|  | SS/GG                | 67 (43,5)                 | 68 (46,9)                     | 120 (44,9)      |
|  | SS/TT                | 6 (3,9)                   | 6 (4,1)                       | 7 (2,6)         |
|  | SS/TG                | 31 (20,1)                 | 32 (22,2)                     | 63 (23,5)       |
|  | Ss/GG                | 36 (23,5)                 | 29 (20,0)                     | 57 (21,2)       |
|  | Ss/TT                | 1 (0,6)                   | 0                             | 0               |
|  | Ss/TG                | 8 (5,2)                   | 6 (4,1)                       | 13 (4,8)        |
|  |                      | N                         | 154                           | 145             |

Проведен анализ распределения сочетания аллелей и генотипов гена *COLA1* (+1245 G > T, -1997 G > T) в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом и детей, не имеющих деформации позвоночника (табл. 4).

Следует отметить, что генотипы ss/TT и ss/TG не встречались как у детей, имеющих сколиотическую деформацию позвоночника, так и в группе детей, не имеющих сколиоза. Не было выявлено различий в распределении комбинаций аллелей и генотипов *COLA1* (+1245 G > T, -1997 G > T) в группах пациентов с врожденным сколиозом и детей, не имеющих деформацию позвоночника ( $\chi^2 = 3,08$ ; d. f. = 6;  $p > 0,05$ ), а также в группах пациентов с идиопатическим сколиозом и детей без сколиоза ( $\chi^2 = 1,07$ ; d. f. = 6;  $p > 0,05$ ). Не было выявлено различий в распределении комбинаций аллелей и генотипов *COLA1* (+1245 G > T, -1997 G > T) в группах пациентов с врожденным и идиопатическим сколиозом ( $\chi^2 = 1,92$ ; d. f. = 6;  $p > 0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что дети — носители аллеля t(C) и генотипа tt(CC) среди пациентов с врожденным сколиозом встречались достоверно чаще по сравнению с детьми, не имеющими сколиотической деформации позвоночника. Генотип tt/GG гена *VDR* встречается в группе детей с врожденным сколиозом более чем в 2 раза чаще, чем в группе детей, не имеющих сколиотической деформации позвоночника.

Для более достоверной оценки вклада полиморфизма генов, продукты которых участвуют в костном метаболизме и в развитии как врожденных, так и приобретенных деформаций позвоночника, необходимы дальнейшие исследования с привлечением более объемных выборок пациентов.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа проведена на базе детской областной клинической больницы г. Тверь и на базе и при поддержке ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

1. Дудин М.Г., Асеев М.В., Белоног О.Л. Использование современных достижений молекулярной генетики в ортопедической практике // Оптимизированные технологии диагностики и лечения в детской травматологии и ортопедии. Ошибки и осложнения: материалы симпозиума детских травматологов-ортопедов России. – Волгоград, 2003. – С. 194–196. [Dudin MG, Aseev MV, Belonog OL. Ispol'zovanie sovremennykh dostizhenii molekulyarnoi genetiki v ortopedicheskoi praktike in Optimizirovannye tekhnologii diagnostiki i lecheniya v detskoj travmatologii i ortopedii. Oshibki i oslozhneniya: materialy simpoziuma detskikh travmatologov-ortopedov Rossii. Volgograd; 2003. P. 194-196 (In Russ.)]
2. Системная патология соединительной ткани: Руководство для врачей / Под ред. Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова. – СПб.: Элби-СПб, 2014. – 368 с. [Sistemnaya patologiya soedinitel'noi tkani: Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by Yu.I. Stroeve, L.P. Churilova. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2014. 368 p. (In Russ.)]
3. Giampietro PF, Blank RD, Cathleen LR, et al. Congenital and idiopathic scoliosis: clinical and genetic aspects. *Clin Med Res.* 2003;1(2):125-136. doi: 10.3121/cmrl.1.2.125.
4. Полоников А.В., Рыжков И.И., Солодилова М.А., и др. Связь полиморфизма +61G>A гена эпидермального фактора роста с риском развития идиопатического сколиоза // Медицинская генетика. – 2011. – № 3. – С. 35–36. [Polonikov AV, Ryzhkov II, Solodilova MA, et al. Relationship between polymorphism +61G>A of the EGF gene and risk of idiopathic scoliosis. *Medical Genetics.* 2011;(3):35-36. (In Russ.)]
5. Giampietro PF, Raggio CL, Reynolds C, et al. DLL3 as candidate gene for vertebral malformations. *Am J Med Genet. Part A.* 2006;140A:2447-2453. doi: 10.1002/ajmg.a.31509.
6. Ghebranious N, Raggio CL, Blank RD, et al. Lack of evidence of WNT3A as a candidate gene for congenital vertebral malformations. *Scoliosis.* 2007;2(13):1-6. doi: 10.1186/1748-7161-2-13.
7. Fei QF, Wu Z, Wang H, et al. The association analysis of TBX6 polymorphism with susceptibility to congenital scoliosis in a Chinese Han population. *Spine.* 2010;35(9):983-988. doi: 10.1097/brs.0b013e3181bc963c.
8. Brown MA, Haughton MA, Grant SFA, et al. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1 $\alpha$  1, estrogen receptor and vitamin D receptor genes. *J Bone Min Res.* 2001;16(4):758-764. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.4.758.
9. Baldock PA, Thomas GP, Hodge JM, et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast. *J Bone Min Res.* 2006;21(10):1618-1626. doi: 10.1359/jbmr.060714.

10. Pike JW, Zella LA, Meyer MB, et al. Molecular actions of 1,25-Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> on genes involved in calcium homeostasis. *J Bone Min Res.* 2007;22(1):16-19. doi: 10.1016/0026-0495(75)90055-4.
11. Miamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol.* 1997;11(8):1165-1179. doi: 10.1210/me.11.8.1165.
12. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *Journal of Endocrinology.* 2009;200(2):207-221. doi: 10.1677/joe-08-0241.
13. White C, Gardiner E, Eisman J. Tissue specific and vitamin D responsive gene expression in bone. *Mol Biol Rep.* 1998;25(1):45-61.
14. Shen H, Recker RR, Deng H-W. Molecular and genetic mechanisms of osteoporosis: implication for treatment. *Current Molecular Medicine.* 2003;3(8):737-757. doi: 10.2174/1566524033479375.
15. Deng H, Liu F, Pan Y, et al. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):199-207. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01685.x.
16. Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskevicius V, et al. Protection from Type 1 Diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1079(1):327-334. doi: 10.1196/annals.1375.050.
17. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001;16(7):1256-1264. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.7.1256.
18. Uitterlinden AG, Ralston CH, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant – level meta-analysis. *Ann Int Med.* 2006;145(4):255-264. doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00005.
19. Slattery ML, Herrick J, Wolff RK, et al. CDX2 VDR polymorphism and colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(12):2752-2755. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-2611.
20. Suh KT, Eun IS, Lee JS. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2010;19(9):1545-1550. doi: 10.1007/s00586-010-1385-y.
21. Cheng JC, Guo X, Sher AH. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 1999;24(12):1218-1222. doi: 10.1097/00007632-199906150-00008.
22. Cheng JC, Qin L, Cheung C, et al. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Min Res.* 2000;15(8):1587-1595. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.8.1587.
23. Hung VWY, Qin L, Cheng JC, et al. A new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *JBJS.* 2005;87(12):2709-2716. doi: 10.2106/jbjs.d.02782.
24. Ralston SH. Genetic markers of bone metabolism and bone disease. *Scand J Clin Lab Invest. Suppl.* 1997;57:114-121. doi: 10.3109/00365519709168317.
25. Mann V, Hobson EE, Baohua L, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001;107(7):899-907. doi: 10.1172/jci10347.
26. Liu P-Y, Lu Y, Long J-R, et al. Deng H-W. Common variants at the PCOL2 and Sp1 binding sites of the COL1A1 gene and their interactive effect influence bone mineral density in Caucasians. *J Med Genet.* 2004;41(10):752-757. doi: 10.1136/jmg.2004.019851.
27. Зайдман А.М., Строкова Е.Л., Корель А.В., Михайловский М.В. Генетическая детерминация сколиотической болезни // Современные технологии хирургического лечения деформаций и заболеваний позвоночника: материалы Третьего съезда хирургов-вертебрологов России. – СПб., 2012. – С. 62–63. [Zaidman AM, Strokova EL, Korel' AV, Mikhailovskii MV. Geneticheskaya determinatsiya skolioticheskoi bolezni // Sovremennye tekhnologii khirurgicheskogo lecheniya deformatsii i zabolevanii pozvonochnika: materialy tret'ego s'ezda khirurgov-vertebrologov Rossii. (Conference proceedings) Saint Petersburg; 2012. P. 62-63. (In Russ.)]

#### Сведения об авторах

**Сергей Валентинович Виссарионов** — д-р мед наук, проф., заместитель директора по научной и учебной работе, руководитель отделения патологии позвоночника и нейрохирургии ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: turner01@mail.ru

**Sergey V. Vissarionov** — MD, PhD, professor, Deputy Director for Research and Academic Affairs, head of the department of spinal pathology and neurosurgery of the Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: turner01@mail.ru.

**Валентина Ильинична Ларионова** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник генетической лаборатории Центра редких и наследственных заболеваний у детей ФГБУ «НИДООИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

**Ирина Вадимовна Казарян** — научный сотрудник генетической лаборатории Центра редких и наследственных заболеваний у детей, ФГБУ «НИДООИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

**Александра Николаевна Филиппова** — ординатор ФГБУ «НИДООИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. E-mail: alexandrjonok@mail.ru.

**Михаил Михайлович Костик** — канд. мед. наук, врач-педиатр, кардиоревматолог, доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

**Анна Николаевна Войтович** — консультант по молекулярным технологиям. Академия молекулярной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

**Елена Валерьевна Ротчева** — травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии ГУЗ «Детская областная клиническая больница».

**Valentina I. Larionova** — MD, PhD, professor, senior research associate of the genetic laboratory of the Center for rare and hereditary diseases in children. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics.

**Irina V. Kazarian** — MD, research associate of the genetic laboratory of the Center for rare and hereditary diseases in children. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics.

**Alexandra N. Filippova** — MD, resident of the Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: alexandrjonok@mail.ru.

**Mikhail M. Kostik** — MD, PhD, pediatrician, cardi-rheumatologist, associate professor of the Department of hospital Pediatrics of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

**Anna N. Voitovich** — consultant molecular technologies. Academy of molecular medicine. Saint Petersburg State Pediatric Medical University

**Elena V. Rotchev** — MD, orthopedic and trauma surgeon of the department of traumatology and orthopedics Children's Regional Clinical Hospital.