

УДК 575.113-02:616.711-007.55-053.2-001.8

UDC 575.113-02:616.711-007.55-053.2-001.8

КОМБИНИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ COL1A1 И LCT НА РИСК РАЗВИТИЯ СКОЛИОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ¹

COMBINED EFFECT OF POLYMORPHIC VARIANTS OF COL1A1 AND LCT GENES ON THE RISK OF SCOLIOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Е. В. Белая,

доктор биологических наук, доцент,
профессор кафедры географии
и экологии человека Белорусского
государственного педагогического
университета имени Максима Танка
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1786-0341>

E. Belaya,

Doctor of Biological Sciences,
Associate Professor, Professor of the
Department of Geography and Human
Ecology of the Belarusian State Pedagogical
University named after Maxim Tank
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1786-0341>

Поступила в редакцию 06.12.2024.

Received on 06.12.2024.

В результате исследования установлен характер ассоциации генотипов полиморфных генов COL1A1 и LCT с риском развития сколиотической болезни у различных половозрастных групп детей и подростков. Показано, что генотип A/A, по полиморфизму rs1800012 гена коллагена 1 типа альфа 1 (COL1A1) ассоциирован с риском развития сколиоза у девочек в возрасте 9–10 лет. Носительство гетерозиготного генотипа C/T по полиморфизму rs4988235 гена лактазы (LCT) у девочек повышает риск развития сколиоза в возрасте 11–13 лет. Комбинированный гаплотип COL1A1/C-LCT/T повышает риск развития сколиотической болезни у девочек 6–8 лет в 2,73 раза (OR = 2,73 [95 % CI 1,14–6,51], P = 0,03). Комбинированное сочетание аллелей COL1A1/A-LCT/C в 2,82 раза повышает риск развития сколиотической болезни у девочек в возрасте 9–10 лет (OR = 2,82 [95 % CI 1,05 – 7,52], P = 0,04).

Ключевые слова: ген коллагена 1 типа альфа 1, rs1800012, ген лактазы, rs4988235, сколиотическая болезнь, полиморфизм, гаплотип.

The study established the nature of the association of the genotypes of the polymorphic genes COL1A1 and LCT with the risk of developing scoliosis in different age and sex groups of children and adolescents. It was shown that the A/A genotype for the rs1800012 polymorphism of the collagen type 1 alpha 1 gene (COL1A1) is associated with the risk of developing scoliosis in girls aged 9–10 years. Carrying the heterozygous C/T genotype for the rs4988235 polymorphism of the lactase gene (LCT) in girls increases the risk of developing scoliosis at the age of 11–13 years. The combined COL1A1/C-LCT/T haplotype increases the risk of developing scoliosis in girls aged 6–8 years by 2.73 times (OR = 2.73 [95 % CI 1.14–6.51], P = 0.03). The combined combination of COL1A1/A-LCT/C alleles increases the risk of developing scoliosis in girls aged 9–10 years by 2.82 times (OR = 2.82 [95 % CI 1.05–7.52], P = 0.04).

Keywords: collagen type 1 alpha 1 gene, rs1800012, lactase gene, rs4988235, scoliotic disease, polymorphism, haplotype.

Введение. Деформации позвоночника у детей являются серьезной медицинской и социально значимой проблемой. Наиболее тяжелые деформации грудной клетки, в подавляющем большинстве случаев, связаны с наличием сколиотической болезни – заболеванием, развивающимся в результате соединительнотканной дисплазии и наследственно обусловленного дефекта синтеза коллагена, при котором сколиоз (сложное многоплоскостное искривление позвоночника) является основным, но не единственным симптомом. Социальная значимость сколиоза

определяется ростом числа больных, ограничением их жизнедеятельности: около 50 % из них нетрудоспособны, отмечают раннюю инвалидизацию больных (до 12 % к 28 годам) [1]. Учитывая распространенность нарушений опорно-двигательного аппарата среди детей и подростков, рост количества подобных нарушений в период их обучения в учреждениях образования, а также значимость для формирования здоровья ребенка, разработки в области ранней генетической оценки рисков развития сколиоза у детей и подростков являются мощным и эффективным инструментом индивидуальных профилактических мероприя-

¹ Статья подготовлена при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь, ГР № 20201257.

тий при создании здоровьесберегающей образовательной среды. Тем не менее необходимо отметить, что исследования в области генетических факторов здорового детства в целом и нарушений опорно-двигательного аппарата в частности проводятся в ограниченном объеме.

Целью исследования был поиск генотипов полиморфных генов *COL1A1* и *LCT*, участвующих в метаболизме костной ткани, а также их сочетаний, определяющих наследственную предрасположенность к развитию нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков.

Ген *COL1A1* кодирует компонент (альфа-1 субъединицу) коллагена 1 типа, который формирует фибриллы соединительной ткани костей, роговицы, дермы и сухожилий. Имеются данные в пользу ассоциации его полиморфизма (rs1800012) с повышенным уровнем продукции коллагена 1 типа альфа 1, что приводит к нарушению нормального соотношения субъединиц в молекуле коллагена и ухудшению его механических свойств. Наличие аллеля А, соответствующее генотипам С/А и А/А по полиморфизму rs1800012, приводит к снижению твердости, прочности, гибкости и плотности костной ткани, нарушениям остеогенеза, что увеличивает риск переломов.

Ген лактаза-флоризин гидролазы *LCT* кодирует фермент лактазу, которая у детей в тонком кишечнике расщепляет молочный сахар лактозу на глюкозу и галактозу. В норме активность фермента уменьшается с возрастом, из-за чего у большинства взрослых людей появляется непереносимость лактозы, сопровождаемая острой диареей при употреблении молока. Его полиморфизм rs4988235 ассоциирован со способностью усваивать молоко во взрослом возрасте. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при варианте Т уровень продукции фермента постоянно высок, поэтому в зрелом возрасте сохраняется способность переваривать лактозу. При варианте С активность лактазы постепенно снижается с возрастом, вследствие чего человек вынужден отказываться от употребления в пищу молока, что вызывает недостаток кальция в организме и может приводить к увеличению риска остеопороза и переломов. Молекулярный эффект мутации на раннее развитие на-

рушений опорно-двигательного аппарата изучен недостаточно.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы буккального соскоба детей и подростков, страдающих сколиозом в возрасте 6–17 лет включительно, и здоровых молодых людей в возрасте 18–20 лет. Сбор образцов для исследования и получение информированного согласия, анкетирование, сбор информации из медицинских документов и обработка полученных результатов осуществлялись сотрудниками БГПУ (г. Минск) и Республиканского унитарного предприятия «Комплекс по оказанию услуг имени П. М. Машерова». Все участники были включены в исследование на основании их информированного согласия либо согласия официальных представителей несовершеннолетних. Сбор дополнительной информации проводился путем анкетирования.

Генотипирование образцов ДНК проводилось сотрудниками лаборатории генетики человека Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Выделение ДНК производили с помощью набора реагентов компании «Литех». ДНК-типирование полиморфизма rs1800012 гена *COL1A1* проводили с применением набора реагентов ThermoFisher, Catalog № 4351379. ДНК-типирование полиморфизма *LCT* rs4988235 проводилось согласно «Методике определения варианта T-13910C гена *LCT*» (Утверждена Ученым советом Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Протокол № 5 от «01» июля 2021 г. СОП СМ 029-2021.).

Результаты и обсуждение. В исследовании приняло участие 117 девочек и 70 мальчиков школьного возраста (6–18 лет), страдающих сколиотической болезнью разной степени выраженности. Дети с врожденными аномалиями, а также страдающие сколиотической болезнью в составе сложных синдромов из анализа были исключены. Контрольная группа участников набиралась среди студентов БГПУ, достигших 18–21 года, без заболеваний со стороны опорно-двигательного аппарата и составила 56 человек.

Характер распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму rs1800012 гена коллагена 1 типа альфа 1 (*COL1A1*) в группах больных и здоровых детей с учетом пола отражен в таблице 1.

Таблиця 1 – Генетическая структура возрастных групп мальчиков и девочек по полиморфизму rs1800012 гена коллагена 1 типа альфа 1 (COL1A1)

Группа	Пол	Наблюдаемая частота генотипа (%)			Ожидаемая частота генотипа (%)			Частоты аллелей		χ^2
		A/A	C/A	C/C	A/A	C/A	C/C	A	C	
6–8 лет	Д	14,3	21,4	64,3	6,3	37,5	56,3	0,25±0,03	0,75±0,03	2,57
	М	0,0	50,0	50,0	6,3	37,5	56,3	0,25±0,05	0,75±0,05	0,89
9–10 лет	Д	9,1	9,1	81,8	1,9	23,6	74,6	0,14±0,22	0,86±0,22	8,29
	М	0,0	10,0	90,0	0,3	9,5	90,3	0,05±0,22	0,95±0,22	0,03
11–13 лет	Д	5,0	27,5	67,5	3,5	30,5	66,0	0,19±0,01	0,81±0,01	0,38
	М	0,0	15,0	85,0	0,6	13,9	85,6	0,08±0,01	0,92±0,01	0,13
14–18 лет	Д	2,3	30,2	67,4	3,0	28,8	68,2	0,17±0,01	0,83±0,01	0,11
	М	3,1	18,8	78,1	1,6	21,9	76,6	0,12±0,01	0,88±0,01	0,65
Здоровые	Д	4,7	27,9	67,4	3,5	30,3	66,3	0,19±0,01	0,81±0,01	0,27
	М	7,7	30,8	61,5	5,3	35,5	59,2	0,23±0,03	0,77±0,03	0,23

Примечание – Различие между наблюдаемыми частотами генотипов и теоретически ожидаемыми по закону Харди – Вайнберга значимо при $\chi^2 \geq 3,84$.

По данным таблицы 1 можно отметить, что во всех исследованных половозрастных группах и группе контроля наиболее частым являлся аллель С и наиболее распространенным генотип СС.

Среди детей, страдающих сколиотической болезнью, частота редкого аллеля А колебалась в пределах от 0,05 (у юношей 9–10 лет) до 0,25 (у мальчиков и девочек 6–8 лет). Частота аллеля С, наблюдаемая в группе контроля, попадает в этот диапазон (0,19 в группе девушек и 0,23 у юношей). Полученные нами данные совпадают с результатами других авторов. Так, по данным генетической базы Ensembl, частота аллеля А варьирует от 0 % до 19 %, максимальная частота 26 %.

Распределение частот генотипов коррелировало во всех изученных группах. Так, наиболее частым являлся генотип С/С. Его доля в группах детей, страдающих сколиозом, колебалась от 50 % у мальчиков 6–8 лет до 90 % у мальчиков 9–10 лет. Доля генотипа С/С среди здоровых девушек и юношей составляет 67,4 % и 61,5 % соответственно и попадает в диапазон, наблюдавшийся в группах больных детей.

Доля гетерозиготных генотипов А/С в группах детей, страдающих сколиозом, колебалась от 9,1 % у девочек 9–10 лет до 50 % у мальчиков возрастной группы 6–8 лет. Доля генотипа С/А среди здоровых девушек и юношей составляет 27,9 % и 30,8 % соответственно и также попадает в диапазон, имевший место среди детей, страдающих сколиозом.

Наибольшая частота редкого гомозиготного генотипа А/А у детей, страдающих сколиозом, наблюдалась у девочек в возрасте 6–8 лет. Его

доля в этой группе достигла 14,3 %, в то время как у мальчиков в возрастных группах 6–8, 9–10, 11–13 лет генотип А/А обнаружен не был. Доля же генотипа А/А среди здоровых девушек и юношей составляет 4,7 % и 7,7 % соответственно.

Оценка характера распределения наблюдаемых частот генотипов относительно теоретически ожидаемых по закону Харди – Вайнберга выявила статистически значимое отклонение ($\chi^2 = 8,29$) в группе девочек 9–10 лет. В этой группе отмечается значительное повышение доли наблюдаемых гомозиготных генотипов А/А (9,1 %, по сравнению с ожидаемыми 1,9 %) и гетерозигот С/А (9,1 %, по сравнению с ожидаемыми 23,6 %). Относительно контрольной группы можно констатировать, что доля генотипов А/А у больных девочек 9–10 лет, по сравнению с контрольной группой здоровых девушек, была выше и составила 9,1 % против 4,7 % в группе контроля.

Впервые трансверсию rs1800012 в первом нуклеотиде сайта связывания для фактора транскрипции Sp1 в интроне 1 гена COL1A1 описали Grant et al. (1996) в ходе скрининга областей контроля транскрипции COL1A1 [2]. Они обнаружили, что гетерозиготы С/А имели значительно более низкую плотность костной ткани, чем гомозиготы С/С, а еще более низкую имели гомозиготы А/А. Неблагоприятные генотипы С/А и А/А были чрезмерно представлены у пациентов с тяжелым остеопорозом и переломами позвонков (54 %) по сравнению с контрольной группой (27 %), что эквивалентно относительному риску 2,97 перелома позвонков у лиц, которые были носителями аллеля А.

Эти результаты были подтверждены и расширены Uitterlinden et al. (1998) [3].

Uitterlinden et al. (1998) обнаружили, что у женщин с генотипом С/А была на 2 % ниже минеральная плотность костной ткани в шейке бедренной кости ($p = 0,003$) и поясничном отделе позвоночника ($p = 0,02$); у женщин с генотипом А/А было снижение на 4 % в шейке бедренной кости ($p = 0,05$) и на 6 % в поясничном отделе позвоночника ($p = 0,005$). Эти различия увеличивались с возрастом. Частоты генотипов С/А и А/А были значительно выше у женщин, страдавших случайными невертебральными переломами.

Sainz et al. (1999) изучали полиморфизм сайта связывания Sp1 и измерения размера и плотности позвоночной кости у 109 здоровых девочек препубертального возраста. В среднем 22 девочки с генотипом С/А и 1 девочка с генотипом А/А имели на 6,7 % и 33,2 % более низкую плотность губчатой кости в позвонках соответственно, чем девочки с генотипом С/С [4].

Jin et al. (2009) показали, что rs1800012 влияет на транскрипцию COL1A1. Транскрипция была в 2 раза выше у людей с гаплотипом С/Т, связанным с остеопорозом, по сравнению с распространенным гаплотипом С/С. Дальнейшие исследования показали, что гаплотип С/Т имел более высокую аффинность связывания с РНК-полимеразой II, что согласуется с повышенной транскрипцией аллеля С/Т. Наблюдалась значительная обратная связь между носительством С/Т и минеральной плотностью костной ткани в выборке из 3270 женщин европеоидной расы. Jin et al. пришли к выводу, что распространенные полиморфные варианты в 5-первичной нетранслируемой области гена COL1A1 регулируют транскрипцию, влияя на взаимодействия ДНК-белок, и что повышенные уровни транскрипции коррелируют со сниженными значениями минеральной плотности костной ткани in vivo за счет

изменения нормального соотношения 2:1 между цепями альфа-1 (I) и альфа-2 (I) [5].

Характер распределения частот аллелей и генотипов rs4988235 гена лактазы (LCT) в различных половозрастных группах больных и здоровых детей отражен в таблице 2.

По данным таблицы 2 можно отметить, что во всех исследованных половозрастных группах и группе контроля соотношение частот аллелей и генотипов является нестабильным и меняется без каких-либо четких тенденций.

Так, в группах детей, страдающих сколиотической болезнью, частота аллеля С колебалась в пределах от 0,23 (у юношей 11–13 лет) до 0,73 (у девочек 6–8 лет). Частота аллеля С, наблюдаемая в группе контроля, попадает в этот диапазон (0,27 в группе девушек и 0,69 у юношей).

Распределение частот гомозиготных и гетерозиготных генотипов было разным во всех изученных группах.

Так, доля генотипа С/С среди детей, страдающих сколиозом, колебалась от 5,0 % у мальчиков 9–10 лет до 53,8 % у девочек возраста 6–8 лет. Доля генотипа С/С у здоровых девушек и юношей составила 45,5 % и 2,7 % соответственно и попала в диапазон, наблюдавшийся в группах больных детей. Во всех случаях можно отметить, что у девочек доля данного генотипа была несколько выше, чем у мальчиков.

Доля гетерозиготных генотипов С/Т была относительно стабильна как среди детей, страдающих сколиозом (от 38,5 до 76–2 %), так и в группах контроля обоих полов (47,7 и 48,6 % у девушек и юношей соответственно). Доля генотипа Т/Т среди здоровых девушек и юношей колебалась в пределах от 7,7 до 60,0 %, в то время как среди здоровых девушек и юношей этот показатель составил 6,8 % и 48,6 % соответственно.

Таблица 2 – Генетическая структура исследованных возрастных групп мальчиков и девочек по полиморфизму rs4988235 гена лактазы (LCT)

Группа	Пол	Наблюдаемая частота генотипа (%)			Ожидаемая частота генотипа (%)			Частоты аллелей		χ^2
		С/С	С/Т	Т/Т	С/С	С/Т	Т/Т	С	Т	
6–8 лет	Д	53,8	38,5	7,7	53,4	39,3	7,2	0,73±0,03	0,27±0,03	0,01
	М	22,2	44,4	33,3	19,8	49,4	30,9	0,44±0,06	0,56±0,06	0,09
9–10 лет	Д	46,3	43,9	9,8	46,6	43,3	10,1	0,68±0,01	0,32±0,01	0,01
	М	5,0	60,0	35,0	12,3	45,5	42,3	0,35±0,02	0,65±0,02	2,03
11–13 лет	Д	14,3	76,2	9,5	27,4	49,9	22,7	0,52±0,02	0,48±0,02	5,84
	М	6,7	33,3	60,0	5,4	35,8	58,8	0,23±0,01	0,77±0,01	0,14
14–18 лет	Д	47,6	38,1	14,3	44,4	44,4	11,1	0,67±0,01	0,33±0,01	0,86
	М	17,6	41,2	41,2	14,6	47,2	38,1	0,38±0,01	0,62±0,01	0,56
Здоровые	Д	45,5	47,7	6,8	48,1	42,5	9,4	0,69±0,01	0,31±0,01	0,66
	М	2,7	48,6	48,6	7,3	39,4	53,3	0,27±0,01	0,73±0,01	2,01

Примечание – Различие между наблюдаемыми частотами генотипов и теоретически ожидаемыми по закону Харди – Вайнберга значимо при $\chi^2 \geq 3,84$.

Оценка характера распределения наблюдаемых частот генотипов относительно теоретически ожидаемых по закону Харди – Вайнберга выявила статистически значимое отклонение ($\chi^2 = 5,84$) в группе девочек 11–13 лет. В этой группе наблюдается значительное повышение доли наблюдаемых гетерозиготных генотипов С/Т (76,2 % по сравнению с ожидаемыми 49,9 %) и снижение долей гомозигот С/С (14,3 %, по сравнению с ожидаемыми 27,4 %) и Т/Т (9,5 %, по сравнению с ожидаемыми 22,7%). В контрольной группе можно отметить аналогичную тенденцию: доля гетерозиготных генотипов С/Т у девушек контрольной группы составила 47,7 %, а у юношей – 48,6 % по сравнению с 76,2 % у больных девочек 11–13 лет.

Нужно отметить, что, по данным других авторов, у людей с генотипом С/С по полиморфизму rs4988235 гена лактазы зачастую наблюдается непереносимость лактозы. Эта группа населения в большей степени подвержена риску снижения костной массы и риску переломов, так как гомозиготные носители варианта С не способны к усвоению лактозы, что сопровождается нарушением усвоения кальция из молочных продуктов, в то

время как гомозиготные носители варианта Т усваивают лактозу легко [6].

В исследовании Olds et al. (2003) было показано снижение активности гена *LCT* при наличии полиморфного аллеля С в 2,2 раза [7]. Obermayer-Pietsch et al. (2004) показали, что уменьшение толерантности к лактозе является причиной снижения поступления кальция в организм и приводит к переломам у женщин с генотипом С/С в постменопаузальный период. Захват кальция, содержащегося в молоке, у них был снижен на 55 % ($p = 0,004$), субъективное отвращение к молоку испытывало 16,6 % ($p = 0,01$). При этом влияния полиморфизма на общий захват кальция, не связанный с потреблением молока, выявлено не было [8].

Оценка вклада аллельных вариантов генов *COL1A1* и *LCT* в составе комбинированных гаплотипов в развитие сколиотической болезни проводилась путем расчета отношения шансов (*OR*) и 95 %-го *CI* – доверительного интервала. Результаты приведены в таблице 3.

Как показали данные, наиболее распространенной в группе здоровых молодых людей является комбинация аллелей С-С (общая частота у девушек – 0,57 %, у юношей – 0,49 %).

Таблица 3 – Вклад гаплотипов *COL1A1-LCT* в риск развития сколиотической болезни у разных половозрастных групп

Возраст*	Частота гаплотипа	OR (CI 95 %)	P	Частота гаплотипа	OR (CI 95 %)	P
	Девочки			Мальчики		
	Гаплотип С-С					
6–8 лет	0,48	1,00	–	0,78	1,00	–
9–10 лет	0,53	1,00	–	0,69	1,00	–
11–13 лет	0,61	1,00	–	0,69	1,00	–
14–18 лет	0,56	1,00	–	0,87	1,00	–
Контроль		0,57			0,49	
	Гаплотип С-Т					
6–8 лет	0,43	2,73 (1,14–6,51)	0,03	0,21	0,39 (0,12–1,23)	0,12
9–10 лет	0,23	0,98 (0,39–2,46)	0,97	0,19	0,46 (0,11–1,90)	0,29
11–13 лет	0,23	1,06 (0,46–2,42)	0,89	0,18	0,46 (0,11–1,90)	0,29
14–18 лет	0,25	1,10 (0,27–4,47)	0,89	NA	0,00 (–Inf–Inf)	1
Контроль		0,22			0,31	
	Гаплотип А-Т					
6–8 лет	0,0253	0,18 (0,02–1,52)	0,12	NA	0,00 (–)	1
9–10 лет	0	0,00 (–)	1	0,13	0,55 (0,09–3,47)	0,53
11–13 лет	0	0,00 (–)	–	0,13	0,55 (0,09–3,47)	0,53
14–18 лет	0	0,00 (–)	1	0,13	0,39 (0,04–4,03)	0,44
Контроль		0,13			0,12	
	Гаплотип А-С					
6–8 лет	0,07	1,75 (0,41–7,50)	0,46	NA	0,00 (–)	1
9–10 лет	0,23	2,82 (1,05–7,52)	0,04	0	0,00 (–)	1
11–13 лет	0,15	2,67 (0,72–9,98)	0,15	0	0,00 (–)	1
14–18 лет	0,19	2,84 (0,61–13,13)	0,19	NA	0,00 (–)	1
Контроль		0,08			0,07	

Примечание – *При формировании возрастных групп учитывался возраст дебюта заболевания, в котором диагноз сколиотическая болезнь был установлен впервые.

Расчет *OR* позволил выявить статистически значимое повышение рисков развития сколиоза у девочек 6–8 лет с гаплотипами *C-T*, (*OR* = 2,73, [95 % *CI* 1,14 – 6,51], *P* = 0,03). Риск развития сколиотической болезни у этой группы повышен в 2,73 раза. При этом частота гаплотипа *C-T* в этой группе превышает таковую в группе контроля почти в 2 раза (0,43 у детей, страдающих СБ, и 0,22 в группе контроля), что также свидетельствует о вкладе данной комбинации аллелей в заболеваемость сколиозом.

У девочек с гаплотипом *A-C* риск развития сколиотической болезни повышен в возрасте 9–10 лет в 2,82 раза (*OR* = 2,82, [95 % *CI* 1,05–7,52], *P* = 0,04). При этом частота гаплотипа *A-C* в этой группе превышает таковую в группе контроля почти в 3 раза (0,23 у детей, страдающих сколиотической болезнью, и 0,08 в группе контроля), что также свидетельствует о вкладе данной комбинации аллелей в заболеваемость сколиозом.

Заключение. Основным результатом, полученным в ходе проведенного исследования, являются данные, свидетельствующие в пользу повышенной предрасположенности девочек – носителей аллеля *A*, а именно генотипа *A/A*, по полиморфизму *rs1800012* гена коллагена 1 типа альфа 1 (*COL1A1*)

к развитию сколиоза в возрасте 9–10 лет. Носительство гетерозиготного генотипа *C/T* по полиморфизму *rs4988235* гена лактазы (*LCT*) у девочек повышает риск развития сколиоза в возрасте 11–13 лет.

Установлены аллельные комбинации генов *COL1A1* и *LCT*, которые повышают риск развития сколиотической болезни у исследованных групп детей и подростков.

В частности, установлено, что комбинированный гаплотип *COL1A1/C-LCT/T* повышает риск развития сколиотической болезни у девочек 6–8 лет в 2,73 раза (*OR* = 2,73 [95 % *CI* 1,14 – 6,51], *P* = 0,03).

Комбинированное сочетание аллелей *COL1A1/A-LCT/C* в 2,82 раза повышает риск развития сколиотической болезни у девочек в возрасте 9–10 лет (*OR* = 2,82 [95 % *CI* 1,05 – 7,52], *P* = 0,04).

Выявление неблагоприятных вариантов аллельных комбинаций позволит проводить оценку индивидуального риска развития сколиоза у детей и подростков. Результаты исследования переданы законным представителям детей и инструкторам-методистам по физкультурно-оздоровительной работе для оптимизации профилактики и коррекции тренировочного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение сколиоза у детей: учеб. пособие / О. Б. Челпаченко, К. В. Жердев, М. М. Лохматов, С. П. Яцык. – М. : Деловая полиграфия, 2023. – 100 с.
2. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I-alpha 1 gene / S. F. Grant [et al.] // *Nature Genet.* . – 1996. – Vol. 14. – P. 203–205.
3. Relation of alleles of the collagen type I-alpha-1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women / A. G. Uitterlinden [et al.] // *New Eng. J. Med.* . – 1998. – Vol. 338. – P. 1016–1021.
4. Association of collagen type 1 alpha-1 gene polymorphism with bone density in early childhood. / J. Sainz [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 853–855.
5. COL1A1 Promoter and Intron 1 Polymorphisms Interact to Regulate Transcription and Osteoporosis Susceptibility / H. Jin [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 2729–2738.
6. Молекулярно-генетические механизмы предрасположенности к остеопорозу / П. М. Морозик, И. Б. Моссе, М. Д. Амелянович [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика. – 2012. – Том 13. – С. 100–109.
7. *Olds, L. C.* Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element / L. C. Olds, E. Sibley // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12. – № 18. – P. 2333–2340.
8. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures / B. M. Obermayer-Pietsch [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19, №1. – P. 42–47.

REFERENCES

1. Diagnostika i lechenie skolioza u detej: ucheb. posobie / O. B. Chelpachenko, K. V. Zherdev, M. M. Lohmatov, S. P. Yacyk. – M. : Delovaya poligrafiya, 2023. – 100 s.
2. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I-alpha 1 gene / S. F. Grant [et al.] // *Nature Genet.* . – 1996. – Vol. 14. – P. 203–205.
3. Relation of alleles of the collagen type I-alpha-1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women / A. G. Uitterlinden [et al.] // *New Eng. J. Med.* . – 1998. – Vol. 338. – P. 1016–1021.
4. Association of collagen type 1 alpha-1 gene polymorphism with bone density in early childhood. / J. Sainz [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 853–855.
5. COL1A1 Promoter and Intron 1 Polymorphisms Interact to Regulate Transcription and Osteoporosis Susceptibility / H. Jin [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 2729–2738.
6. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy predrasplozhennosti k osteoporozu / P. M. Morozik, I. B. Mosse, M. D. Amel'yanovich [i dr.] // *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika.* – 2012. – Tom 13. – S. 100–109.
7. *Olds, L. C.* Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element / L. C. Olds, E. Sibley // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12. – № 18. – P. 2333–2340.
8. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures / B. M. Obermayer-Pietsch [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19, №1. – P. 42–47.