© КАРГИНА И. Г., ЩЕРБАК В. А.

УДК 616.71-007.151-053.2:575.224.234

DOI: 10.20333/2500136-2020-1-36-44

Значение генетического полиморфизма коллагена в развитии рахита

И. Г. Каргина, В. А. Щербак

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить роль полиморфизмов генов коллагена (*COL1A1*) -1997 C>A и 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] в развитии рахита.

Материал и методы. Проведено обследование 108 доношенных детей г. Читы в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, из них 82 ребенка с рахитом и 26 здоровых в качестве контроля. Выделены 2 группы: дети с I группой здоровья, без признаков рахита и дети с клиническими признаками рахита, далее разделенные на 4 подгруппы. Исследование уровня C-концевого телопептида коллагена I типа (Beta-Cross Laps) сыворотки проводилось методом ИФА реагентами CEA892Hu 96 (США). Материалом для исследования генных мутаций были взяты образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Выбраны точки мутаций гена коллагена (*COL1A1*) -1997 C>A и 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] методом ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010, Statistica 8,0 (StatSoft).

Результаты. Уровень Beta-Cross Laps повышен во всех подгруппах, за исключением больных I степенью острого течения рахита. Самый высокий уровень Beta-Cross Laps зарегистрирован при среднетяжелой степени рахита (1,12 [0,56; 1,60] пг/мл), что в 1,5 раза больше, чем у здоровых. У больных чаще регистрировались генотипы CC и CA и аллель C гена *COL1A1*: -1997 C>A. Генотип AA при остром течении выявлен в 10,5 % случаев, при подостром течении - у 9,1 % пациентов. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга установлено для полиморфизма *COL1A1*: -1997 C>A в группах детей при остром течении и при I степени тяжести. Гетерозиготная мутантная аллель (GT) и гомозиготная мутантная аллель (TT) зарегистрированы в 30,7 % и 2,6 % случаев острого течения заболевания.

Заключение. В развитии рахита полиморфизмы гена коллагена имеют различное значение. Гомозиготная мутантная аллель гена *COL1A1*: -1997 C>A выявлена при всех вариантах течения рахита и отсутствует у здоровых детей. Носительство минорной аллели A гена *COL1A1*: -1997 C>A повышает риск развития острого течения рахита в 5 раз, у этой группы больных уровень C-концевого телопептида увеличен по сравнению со здоровыми в 2 раза.

Ключевые слова: рахит, полиморфизм генов, коллаген, дети раннего возраста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Каргина ИГ, Щербак ВА. Значение генетического полиморфизма коллагена в развитии рахита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(1):36-44. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-36-44

Importance of genetic collagen polymorphism in rachitis development

I. G. Kargina, V. A. Shcherbak

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research is to reveal the role of collagen gene polymorphisms (*COL1A1*) -1997 C> A and 1546 (6252) G> T [Sp1 S> s] in rachitis development.

Material and methods. During the study 108 full-term children from Chita city aged from 3 months to 2 years were examined, 82 of which had rachitis and 26 were healthy ones. 2 groups were distinguished: children with I health group, without any signs of rachitis and children with clinical signs of rachitis, further there were 4 groups subdivided. The study of C-terminal telopeptide of collagen type I (Beta-Cross Laps) serum level was carried out by ELISA reagents CEA892Hu 96 (USA). DNA samples isolated from peripheral venous blood were the material for gene mutations study. Mutation points of collagen gene (*COL1A1*) -1997 C> A and 1546 (6252) G> T [Sp1 S> s] were selected by real-time PCR. Statistical data processing was carried out using software package Microsoft Excel 2010, Statistica 8.0 (StatSoft).

Results. The level of Beta-Cross Laps is increased in all subgroups, with the exception of patients with 1-st stage of acute rachitis. The highest level of Beta-Cross Laps was determined in children with moderate rachitis (1.12 [0.56; 1.60] pg / ml), which is 1.5 times more than in healthy ones. CC and CA genotypes and C allele of *COL1A1* gene: -1997 C> A were more often recorded in patients. Genotype AA in acute course was determined in 10.5 % of cases, in subacute course – in 9.1 % of patients. A deviation from Hardy – Weinberg equilibrium was found for *COL1A1* polymorphism: -1997 C> A in groups of children with acute course and with 1-st severity stage. Heterozygous mutant allele (GT) and homozygous mutant allele (TT) were found in 30.7 % and 2.6 % of acute cases of the disease.

Conclusion. Collagen gene polymorphisms have different values in rachitis development. Homozygous mutant allele of *COL1A1* gene: -1997 C> A was determined in all types of rachitis course and is absent in healthy children. Carriage of minor allele A of *COL1A1* gene: -1997 C> A increases the risk of acute rachitis by 5 times; in this group of patients, the level of C-terminal telopeptide is 2 times higher than in healthy patients.

Key words: rachitis, gene polymorphism, collagen, infants.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kargina IG, Shcherbak VA. Importance of genetic collagen polymorphism in rachitis development. *Siberian Medical Review*. 2020;(1):36-44. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-36-44

Введение

Проблема рахита является актуальной в связи с широкой распространенностью и не до конца изученными вопросами развития заболевания, диагностики и лечения. Рахит - нарушение минерализации растущей кости, вызванное временным несоответствием между потребностями растущего организма в фосфоре и кальции, и недостаточностью систем, обеспечивающих их доставку в организм ребенка [1]. Ранее Глобальным консенсусом по профилактике и лечению алиментарного рахита было принято определение, включающее в формулировку нарушение дифференцировки хондроцитов, минерализации зон роста и остеоида у детей, вызванное дефицитом витамина D или недостаточным поступлением кальция [2].

При рахите активно происходит перестройка костной ткани, одним из маркеров данного процесса является повышение уровня в крови С-концевого телопептида коллагена I типа (Beta-Cross Laps). По нашему мнению, одной из основных целей медицины настоящего времени должно быть предупреждение развития заболеваний. Особенно это касается педиатрической практики, так как, все, что заложено в детстве, несет за собой последствия в старшем возрасте. Это привело к изучению молекулярной медицины и ее внедрению в широкую практику, созданию генетического паспорта человека для выявления предрасположенности к каким-либо заболеваниям. Сама предрасположенность без воздействия определенных неблагоприятных условий не несет угроз жизни и здоровью пациента, но при их появлении возникает развитие патологии. Определение генов предрасположенности можно назвать методом превентивной медицины. В настоящее время активно изучается полиморфизм ряда генов метаболизма костной ткани и остеопороза у человека [3, 4]. На первый план выходит ранняя диагностика заболевания, что позволяет врачам начать своевременное лечение. При рахите имеются публикации, посвященные полиморфизму гена рецепторов витамина D [5, 6, 7], однако не исследована роль аллельного полиморфизма коллагена при данной патологии, что и явилось обоснованием нашей работы.

Цель исследования: выявление роли полиморфизмов генов коллагена (COL1A1) -1997 C>A и 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] в развитии рахита.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 108 доношенных детей г. Читы в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, из них 82 больных и 26 здоровых в качестве контроля. Критериями включения являлись дети с клиническими признаками рахита легкой и среднетяжелой степени тяжести, без сопутствующей хронической патологии, из полных и социально-адаптированных семей.

Критериями исключения из исследования явились дети от матерей, употребляющих алкоголь и наркотические препараты, из социально-неблагополучных семей; дети с пороками развития или хромосомной патологией, с внутриутробной инфекцией, от многоплодной беременности.

Диагностика рахита была проведена с помощью объективных данных и биохимических показателей крови. Оценивалось состояние костной, мышечной, центральной и вегетативной нервной системы, физическое и нервно-психическое развитие. Диагноз рахит был выставлен на основании анамнестических данных, физикального осмотра, результатов биохимических исследований. Использована классификация по О. С. Дулицкому (1947) с изменениями на основании Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», 2018 г. [1].

Во всех случаях получено добровольное информированное согласие законных представителей пациентов. Исследование прошло экспертизу локального этического комитета при ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии от 06.11.2015 г, протокол № 74. Исследование уровня С-концевого телопептида коллагена I типа (Beta-Cross Laps) сыворотки проводилось методом ИФА реагентами СЕА892Hu 96 (США). Материалом для исследования генных мутаций были взяты образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Выбраны точки мутаций гена коллагена (COL1A1) -1997 C>A и 1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]. Доставка материала в лабораторию осуществлялась в течение 2-х часов. Выделение ДНК из лейкоцитов проводилось с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» («ООО НПО ДНК-Технология», г. Москва). Регистрация и учёт результатов ПЦР проводились в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statistica 8,0 (StatSoft). Было проведено тестирование на нормальность рядов по Колмогорову-Смирнову, на основании чего, мы сделали вывод, что ряды не подчинялись критериям нормальности, поэтому далее нами были применены методы статистики для непараметрических данных. Сравнение двух несвязанных групп проводили критерием Манна-Уитни (U-тест).

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди - Вайнберга и для сравнений распределений частот генотипов и аллелей в исследованных группах использовался точный двусторонний критерий Фишера. Вероятность развития событий вычислено методом оценки шансов OR с доверительным интервалом (CI) 95 % . Значение уровня $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Установлено, что концентрация Cross Laps повышена во всех подгруппах, за исключением первой (рис. 1). Самый высокий уровень Cross Laps зарегистрирован во 2 подгруппе (1,12 [0,56; 1,60] пг/мл), что в 1,5 раза больше, чем у здоровых.

При анализе полиморфизмов выявлено, что группы существенно отличались по генотипам ($p=0,175$) и аллелям ($p=0,233$) гена *COL1A1*: -1997 C>A. При этом, среди больных рахитом с острым течением по сравнению с группой контроля (рис. 2) чаще регистрировались генотипы CC и CA (OR= 2,059, 95 %, CI: 0,595–7,121, $p=0,249$) и аллель C (OR= 3,0, 95 %, CI: 0,894–10,064, $p=0,068$). Генотип AA выявлен в 10,5 % случаев. Среди больных с подострым течением рахи-

та чаще проявлялись генотипы CC и CA (OR=3, 25, 95 %, CI: 0,947–11,150, $p=0,280$). Генотип AA определен в 9,1% при подостром течении (OR=2,64, 95 %, CI: 0,785–8,931, $p=0,109$).

Группы также существенно отличались по генотипам ($p=0,818$) и аллелям ($p=0,677$) другого гена коллагена *COL1A1*:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]. При остром течении рахита чаще регистрировались генотипы GG и GT (OR=1,52, 95%, CI:0,09–25,44, $p=0,77$) и аллель G (OR=0,71, 95 %, CI:0,27–1,90, $p=0,57$) (рис. 3). Генотип TT был выявлен в 2,6 % случаев рахита с острым течением (OR=0,66, 95 %, CI:0,04–11,01, $p=0,77$).

Среди больных с подострым течением чаще также были выявлены аллель G (OR=0,80, 95 %, CI:0,30–2,13,

Рисунок 1. Уровень С-концевого телопептида коллагена I (пг/мл) при рахите в зависимости от течения и степени рахита (медиана).

Figure 1. The level of C-terminal telopeptide of collagen I (pg / ml) for rachitis, depending on course and degree of rachitis (median).

Примечание: уровень значимости различий приведен в сравнении с группой контроля.

Note: * $p<0,05$ the significance level of the differences is given in comparison with the control group.

Рисунок 2. Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов *COL1A1*: -1997 C>A среди детей с рахитом в зависимости от течения заболевания.

Figure 2. Distribution of genotypes and frequency of allelic variants of *COL1A1*: -1997 C> A among children with rachitis, depending on the course of the disease.

Примечание: * $p<0,05$ уровень значимости различий приведен в сравнении с группой контроля.

Note: * $p<0,05$ the significance level of the differences is given in comparison with the control group.

$p=0,66$) и генотипы GG и GT ($OR=1,68$, 95 %, $CI:0,10-28,06$, $p=0,72$) в 97,8 % случаев (рис. 4). Генотип TT был определен у 2,2 % пациентов с подострым течением рахита ($OR=0,60$, 95 %, $CI:0,04-9,94$, $p=0,72$), мутантная аллель T зарегистрирована в 30,2 % случаев ($OR=1,25$, 95 %, $CI:0,47-3,33$, $p=0,66$).

Выявлены существенные различия распределения генотипов между больными рахитом и контролем ($p=0,022$). Среди пациентов с легкой степенью рахита почти в равных долях регистрировались генотипы CC и CA ($OR=0,182$, 95 %, $CI: 0,039-0,857$, $p=0,345$). Генотип AA установлен в 15,5 % случаев у 6 пациентов. При сравнении частот и аллелей при средне - тяжелой степени преобладал гомозиготный генотип CC - 67,4 % ($p=0,033$) ($OR=2,333$, 95 %, $CI: 0,678-8,025$, $p=0,172$).

Анализ результатов исследования гена *COL1A1*:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] в зависимости от степени тяжести рахита (рис. 5) в группах показал, что дети с рахитом и здоровые незначительно различались между собой по частоте генотипов ($p=0,867$; $\chi^2=1,270$), а также и аллелей ($p=0,885$). У больных чаще регистрировались гомозиготные нормальные генотипы (GG) в 73,7 % при легкой степени и 66,7 % при среднетяжелой степени. Генотип TT при легкой степени установлен в 2,6 % случаев ($OR=0,49$, 95 %, $CI: 0,03-8,23$, $p=0,61$), а при среднетяжелом рахите в 2,3 % случаев ($OR=0,44$, 95 %, $CI: 0,03-7,42$, $p=0,56$).

В ходе проведенного исследования, выявлено, что дети-носители аллели A и генотипа AA гена коллагена *COL1A1*: -1997 C>A среди пациентов с рахитом

Рисунок 3. Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов *COL1A1*:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] среди детей с рахитом и группы контроля в зависимости от течения.

Figure 3. Distribution of genotypes and frequency of allelic variants of *COL1A1*: 1546 (6252) G> T [Sp1 S> s] among children with rachitis and control groups depending on the course of the disease.

Примечание: * $p<0,05$ уровень значимости различий приведен в сравнении с группой контроля.

Note: * $p<0,05$ the significance level of the differences is given in comparison with the control group.

Рисунок 4. Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов *COL1A1*: -1997 C>A среди детей с рахитом и группы контроля в зависимости от степени тяжести.

Figure 4. Distribution of genotypes and frequency of allelic variants of *COL1A1*: -1997 C> A among children with rachitis and control groups depending on severity.

Примечание: * $p<0,05$ уровень значимости различий приведен в сравнении с группой контроля.

Note: * $p<0,05$ the significance level of the differences is given in comparison with the control group.

Рисунок 5. Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов COL1A1:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] среди детей с рахитом и группы контроля в зависимости от степени тяжести.

Figure 5. Distribution of genotypes and frequency of allelic variants of COL1A1: 1546 (6252) G> T [Sp1 S> s] among children with rachitis and control groups depending on severity.

Примечание: * $p < 0,05$ уровень значимости различий приведен в сравнении с группой контроля.

Note: * $p < 0,05$ the significance level of the differences is given in comparison with the control group.

встречались достоверно чаще, по сравнению с детьми из группы контроля. Так, в сравнении с группой контроля, встречаемость минорной аллели А в 5 раз выше при остром течении ($p < 0,05$), а при подостром - в 4 раза ($p < 0,05$). Встречаемость минорной аллели А при легкой степени в 5 раз ($p > 0,05$) чаще, при средне - тяжелой степени в 3 раза ($p < 0,05$). Гомозиготный мутантный генотип (АА) в группе контроля не выделен.

Носители аллели Т гена коллагена COL1A1:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] встречались во всех выделенных группах с рахитом и в контроле. Так, частота встречаемости аллели Т при легкой степени рахита в сравнении с группой контроля в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), а при средней степени в 2 раза ($p < 0,05$). Мы выявили, что частота встречаемости аллели Т в 3 раза выше как при остром, так и подостром течении, но разница между признаками статистически не значима. Генотип ТТ встречается практически в равных долях во всех группах.

Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга выявлено для полиморфизма COL1A1: -1997 C>A в группах детей при остром течении и 1 степени тяжести преимущественно за счет разницы наблюдаемой и ожидаемой гомозиготности по мутантной аллели (табл. 1).

При оценке влияния гена COL1A1: -1997 C>A на уровень С-концевого телопептида коллагена I типа (табл. 2) было выявлено снижение концентрации CrossLaps в 1 подгруппе рахита при всех генотипах. Статистически значимое повышение уровня пептида было выявлено при генотипах СС во 2 и 3 подгруппах и генотипе АА в 1 и 3 подгруппах.

При оценке влияния гена COL1A1:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] на уровень С-концевого телопептида коллагена I типа, нами установлено статистически значимое повышение уровня пептида в 3 подгруппе рахита с генотипом GG и во 2 подгруппе гетерозиготного генотипа GT (табл. 3).

Таким образом, установлены существенные различия влияния мутантных генотипов коллагена на уровень BetaCross Laps и их роль в патогенезе рахита. Наиболее значимые отличия уровня С-концевого телопептида коллагена I типа были зарегистрированы при носительстве мутантной аллели гена COL1A1: -1997 C>A.

Маркеры BetaCross Laps можно использовать как для диагностики, так и лечения пациентов с нарушениями метаболизма костной ткани [8, 9]. Ранее их определяли при ревматоидном артрите, миеломе, гиперпаратиреозе, болезни Педжета. Выявленное нами увеличение содержания BetaCross Laps показывает, что при подостром течении, невзирая на преобладание процессов остеодной гиперплазии также активно происходит и остеомалация. Коллаген – это белок, составляющий основу соединительной ткани, его главной задачей является обеспечение прочности и эластичности костей и хрящевой ткани. Ускоренный синтез коллагена происходит при неблагоприятных условиях (травмы), а также в периоды ускоренного роста детей и подростков. Изучение гена COL1A1 проводилось при различных нарушениях костной, эндокринной и других систем организма [10, 11, 12]. Полиморфизм гена COL1A1 возникает вследствие нуклеотидной замены G (гуанина) на T (тимин). Аналогами считается замена C (цитозина) на A (аденин). У пациентов, имеющих в

Таблица 1

Частота генотипов полиморфизма COL1A1 у детей с рахитом

Table 1

Frequency of polymorphism COL1A1 genotypes in children with rachitis

Полиморфизм	Генотип, абс.число	Частота генотипа	HWE	Уровень значимости
Острое течение				
-1997 C>A	C/C-18 C/A-16 A/A-4	0,47 0,44 0,1	0,725 0,761 0,324	p=0,021*
1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]	G/G-26 G/T-12 T/T-1	0,6 0,3 0,025	0,58 0,69 0,74	p=0,36
Подострое течение				
-1997 C>A	C/C-28 C/A-12 A/A-4	0,63 0,27 0,09	0,6 0,73 0,95	p=0,315
1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]	G/G-30 G/T-12 T/T-1	0,69 0,27 0,02	0,56 0,85 0,87	p=0,781
1 степень рахита				
-1997 C>A	C/C-17 C/A-16 A/A-6	0,43 0,41 0,15	0,75 0,76 0,92	p=0,013*
1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]	G/G-28 G/T-9 T/T-1	0,71 0,23 0,02	0,29 0,87 0,98	p=0,922
2 степень рахита				
-1997 C>A	C/C-29 C/A-13 A/A-1	0,67 0,30 0,02	0,682 0,288 0,030	p=0,633
1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]	G/G-28 G/T-13 T/T-1	0,6 0,3 0,02	0,675 0,293 0,032	p=0,915

Примечание: * $p < 0,05$ разница статистически значима по сравнению с группой контроля; χ^2 (df=1, df=2).Note: * $p < 0.05$, the difference is statistically significant compared with the control group; χ^2 (df = 1, df = 2).

Таблица 2

Уровень С-телопептида коллагена 1 типа (нг/мл) в зависимости от полиморфизма COL1A1: -1997 C>A (Медиана [25; 75 центили])

Table 2

Level of C-telopeptide collagen type 1 (pg / ml) depending on polymorphism COL1A1: -1997 C> A (Median [25; 75 centiles])

Группа	C/C	C/A	A/A
Рахит 1 подгруппа	0,65 [0,36; 1,10]	0,44 [0,18; 0,90]	0,66 [0,4; 0,67]**
Рахит 2 подгруппа	1,04 [0,87; 1,63]*	0,71 [0,26; 2,39]	0
Рахит 3 подгруппа	1,81 [0,70; 2,21]**	0,69 [0,37; 1,44]**	1,11 [0,70; 1,52]**
Рахит 4 подгруппа	0,53 [0,32; 1,72]	0,29 [0,23; 0,43]*	0
Контроль	0,70 [0,21; 1,21]	1,12 [0,73; 1,51]	0

Примечание: * $p < 0,05$ разница статистически значима по сравнению с группой контроля;** $p < 0,01$ разница статистически значима по сравнению с группой контроля.Note: * $p < 0.05$, the difference is statistically significant compared with the control group;** $p < 0.01$ the difference is statistically significant compared with the control group.

Таблица 3

Уровень С-телопептида коллагена 1 типа (пг/мл) в зависимости от COL1A1:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s]
(Медиана [25; 75 центили])

Table 3

The level of C-telopeptide collagen type 1 (pg / ml) depending on COL1A1: 1546 (6252) G> T [Sp1 S> s]
(Median [25; 75 centiles])

Группа	G/G	G/T	ТТ
Рахит 1 подгруппа	0,24 [0,64; 0,75]	0,15 [0,49; 1,21]	0,66
Рахит 2 подгруппа	1,02 [0,56; 2,23]	1,01 [0,58; 1,61]**	0
Рахит 3 подгруппа	1,28 [0,4; 1,43]*	0,45 [0,30; 1,87]	0
Рахит 4 подгруппа	0,49 [0,30; 1,03]	0,43 [0,08; 1,36]	1,52
Контроль	0,98 [0,24; 1,66]	0,64 [0,57; 3,09]	0,76

Примечание: * $p < 0,05$ разница статистически значима по сравнению с группой контроля;

** $p < 0,01$ разница статистически значима по сравнению с группой контроля.

Note: * $p < 0.05$, the difference is statistically significant compared with the control group;

** $p < 0.01$ the difference is statistically significant compared with the control group.

генотипе вариацию Т (А), происходит нарушение соотношения субъединиц в молекуле коллагена, что приводит к изменению свойств соединительной ткани. В результате происходят нарушения в остеогенезе, остеомалация, остеонидная гиперплазия, проявляющиеся такими заболеваниями как остеопороз, частые переломы, нарушение осанки, рахит. Выявленная нами гомозиготность по аллели А гена коллагена COL1A1: -1997 С>А у всех больных и отсутствие её у здоровых позволяет судить о ее патологическом влиянии на остеогенез и повышенном риске развития рахита. Мутантный генотип ТТ гена коллагена COL1A1:1546 (6252) G>T [Sp1 S>s] выявлен не только в группах детей с рахитом, но и в контроле в равных долях, следовательно, судить о прямом влиянии гомозиготной аллели Т на риск развития рахита невозможно.

Количественную оценку шансов с подсчетом доверительного интервала при различных заболеваниях, ассоциированных с геном коллагена, проводили исследователи при исследовании различных заболеваний [13, 14, 15]. Достаточно большое количество исследований проведено по влиянию взаимодействия аллели и генотипа и остеопороза. Так в исследовании, описанном Э.А. Майлян [10], выявлены данные предрасположенности к развитию остеопороза. Аналогичных работ, по изучению влияния полиморфизма генов на развитие рахита проведено не было. Нами выявлен высокий риск развития события при появлении аллели А в гене коллагена COL1A1: -1997 С>А. В дальнейшем этим детям рекомендовано наблюдение по II группе здоровья. Родителям даны рекомендации по уходу – полноценное, соответствующее возрасту

питание, обязательные прогулки на воздухе, инсоляция, ванны с добавлением хвойного экстракта (при отсутствии аллергических реакций) и добавление к рациону витамина D с соблюдением средних терапевтических доз.

Заключение

В развитии рахита полиморфизмы гена коллагена имеют различное значение. Гомозиготная мутантная аллель гена COL1A1: -1997 С>А выявлена при всех вариантах течения рахита и отсутствует у здоровых детей. Носительство минорной аллели А гена COL1A1: -1997 С>А повышает риск развития подострого течения рахита в 4 раза, у этой группы больных уровень С-концевого телопептида увеличен по сравнению со здоровыми в 2 раза.

Литература / References

1. Баранов АА, Тутельян ВА, Мошетьева ЛК, Намазова-Баранова ЛС, Захарова ИН, Громова ОА, Мальцев СВ, Боровик ТЭ, Pludowski P. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ, 2018. 96с. [Baranov AA, Tutel'jan VA, Moshetova LK, Namazova-Baranova LS, Zaharova IN, Gromova OA, Mal'cev SV, Borovik TJe, Pludowski P. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Moscow: Pediatr, 2018. 96p. (In Russian)]
2. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Maki tie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio

LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Savendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016; 101(2): 394–415.

3. Корнилов НН, Асеев МВ. Полиморфизм генов рецептора витамина D3 (VDR), коллагена первого типа (COL1A1), остеокальцина (BGLAP) и рецептора кальцитонина (CALCR) у больных идиопатическим деформирующим артрозом коленного сустава в северо-западном регионе Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2003; (1): 24–29. [Kornilov NN, Aseev MV. Polymorphism of the genes of the vitamin D3 receptor (VDR), collagen type 1 (COL1A1), osteocalcin (BGLAP) and calcitonin receptor (CALCR) in patients with idiopathic knee arthrosis in the northwestern region of the Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2003;(1):24-29. (In Russian)]

4. Верхотурова СВ, Горбунов ВВ, Царенок СЮ, Аксенова ТА, Пушкарев БС. Полиморфизм генов-кандидатов ремоделирования костной ткани среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей. *Остеопороз и остеопатии*. 2016; (2): 33. [Verhoturova SV, Gorbunov VV, Carenok SJu, Aksenova TA, Pushkarev BS. Polymorphism of gene-candidates of remodeling of bone tissue among the indigenous inhabitants of the Transbaikalian region of Russian and Buryat nationalities. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016; (2): 33. (In Russian)]

5. Токарчук НИ, Пугач МН. Анализ связи между однонуклеотидным полиморфизмом bsmi гена VDR и статусом витамина D у детей, больных рахитом. *Современная педиатрия*. 2015; 1 (65): 40–42. [Tokarchuk NI, Pugach MN. Analysis of the relationship between the single nucleotide polymorphism of the bsmi gene of VDR and the status of vitamin D in children with rickets. *Sovremennaya Pediatriya*. 2015; 1 (65): 40–42. (In Russian)]

6. Malloy PJ, Tasic V, Taha D, Tütüncüler F, Ying GS, Yin LK, Wang J, Feldman D. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 111(1): 33–40.

7. Lim LM, Zhao X, Chao MC, Chang JM, Chang WC, Kao HY, Hwang DY, Chen HC. Novel Vitamin D Receptor Mutations in Hereditary Vitamin D Resistant Rickets in Chinese. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138152.

8. Захаров ИС, Колпинский ГИ, Ушакова ГА, Вавин ГВ. Биохимические маркеры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе. *Вестник Авиценны*. 2013; 4 (57): 119–123. [Zaharov IS, Kolpinskiy GI, Ushakova GA, Vavin GV. Biochemical markers in the diagnosis of bone tissue remodeling in osteoporosis. *Avicenna Bulletin*. 2013;4(57):119-123. (In Russian)]

9. Морозов ЮА. Маркеры метаболизма костной ткани. *Справочник заведующего КДЛ*. 2014; (1): 25–33. [Morozov JuA. Markers of bone tissue metabolism. *Directory of the Head of KDL*. 2014;(1):25-33. (In Russian)]

10. Майлян ЭА. Полиморфизм SP1 гена COL1A1 и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1(162): 90–94. [Majljan JeA. Polymorphism SP1 of the COL1A1 gene and the risk of osteoporosis in postmenopausal women. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(162):90-94. (In Russian)]

11. Габруская ТВ, Ревнова МО, Насыхова ЮА, Костик ММ. Ассоциация генетического полиморфизма генов полиморфизма генов рецептора витамина D (VDR), коллагена А1 цепи коллагена А1 типа (COL1A1), и фактора некроза опухоли-А (TNF-А) и состояния минерализации скелета у детей с болезнью Крона. *Остеопороз и остеопатии*. 2016; (2): 95–96. [Gabrusskaja T, Revnova MO, Nasyhova JuA, Kostik MM. The association of genetic polymorphism of genes for the polymorphism of the genes of the vitamin D receptor (VDR), Collagen AI of the collagen A type I (COL1A1) chain, and tumor necrosis factor-A (TNF-A) and skeletal mineralization status in children with Crohn's disease. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016; (2): 95–96. (In Russian)]

12. Tamagno G, Fedtke K, Kann PH, Eidenmuller M, Geks J, Hamann A, Langer K. The polymorphism of type 1 of collagen (COL1A1) gene does not correlate with an increased risk of foot ulcers in patients with diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2015; 123(4): 240–245.

13. Виссарионов СВ, Ларионова ВИ, Казарян ИВ, Филиппова АН, Костик ММ, Войтович АН, Ротчева ЕВ. Исследование полиморфизмов генов COL1A1 и VDR у детей со сколиозом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2017; 5(1): 5–12. [Vissarionov SV, Larionova VI, Kazarjan IV, Filippova AN, Kostik MM, Vojtovich AN, Rotcheva EV. Investigation of polymorphisms of COL1A1 and VDR genes in children with scoliosis. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics, and Reconstructive Surgery*. 2017; 5 (1): 5–12. (In Russian)]

14. Ларин АС, Зяблицев ДС. Ассоциация однонуклеотидного полиморфизма T1245G гена COL1A1 с уровнем остеоассоциированных гормонов при постменопаузальном остеопорозе. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2015; 1(49): 44-48. [Larin AS, Zjablicev DS. Association of single nucleotide polymorphism T1245G of the COL1A1 gene with the level of osteo-associated hormones in postmenopausal osteoporosis. *Clinical Endocrinology and Endocrine surgery*. 2015;1(49):44-48. (In Russian)]

15. Miyamoto T. Bone remodeling through a phosphate metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 27(12): 1745-1749.

Сведения об авторах

Каргина Ирина Геннадьевна, аспирант, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; тел.: 89242794859; e-mail: 2009QWERTYIrina1990@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2608-4399>
Щербак Владимир Александрович, д.м.н., Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а; e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Author information

Irina G. Kargina, postgraduate student, Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gor'ky Str., Chita, Russian Federation, 672000; Phone: 89242794859; e-mail: 2009QWERTYIrina1990@mail.ru., <http://orcid.org/0000-0003-2608-4399>
Vladimir A. Shcherbak, Dr.Sci.Med., Chita State Medical Academy; Address: 39A, Gor'ky Str., Chita, Russian Federation, 672000; e-mail: shcherbak2001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>

Дата поступления 10.11.2018 г.
Дата рецензирования 28.11.2019 г.
Принята к печати 13.12.2019 г.

Received 10 November 2018
Revision Received 28 November 2019
Accepted 13 December 2019

This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.