



БІАЛОГІЯ

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

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ VDR И LCT С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СКОЛИОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.В. Белая*, М.Д. Амелянович**, Е.И. Корнеева***

**Учреждение образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка»*

***Институт генетики и цитологии НАН Беларуси*

****Республиканское унитарное предприятие «Комплекс по оказанию услуг имени П.М. Машерова»*

Актуальность исследования обусловлена тем, что заболеваемость опорно-двигательного аппарата у детского населения Беларуси за последние 10 лет вышла на ведущие позиции среди причин, приводящих к инвалидизации подростков. Поэтому поиск новых методов оценки предрасположенности к развитию сколиотической болезни и разработка персонализированных подходов к профилактике на основе генетических данных являются важным этапом для создания здоровьесберегающей образовательной среды и сохранения здоровья молодежи.

Цель исследования – провести поиск генотипов полиморфных генов VDR и LCT, участвующих в метаболизме костной ткани, а также их сочетаний, определяющих наследственную предрасположенность к развитию нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков.

Материал и методы. Материалом послужили образцы буккального соскоба участников исследования. Генотипы определены методом ПЦР РТ с применением коммерческих наборов.

Результаты и их обсуждение. Установлены генотипы полиморфных генов VDR и LCT у 113 девочек и 72 мальчиков в возрасте от 6 до 18 лет, страдающих сколиотической болезнью разной степени выраженности, а также у 55 молодых людей (40 девушек и 15 юношей) в возрасте 19–21 года, здоровых по профилю опорно-двигательного аппарата. Изучены генетические структуры популяционных групп детей, страдающих сколиотической болезнью: 1) 6–9 лет (20 девочек и 12 мальчиков); 2) 10–12 лет (42 девочек и 18 мальчиков); 3) 13–15 лет (40 девочек и 24 мальчиков); 4) 16–18 лет (11 девочек и 18 мальчиков), а также в группе контроля. Проанализированы комбинированные фенотипические эффекты rs10735810/rs2228570 гена рецептора витамина D (VDR) и rs4988235 гена лактазы (LCT).

Заключение. Показаны 2 возрастных пика (8 и 11 лет) заболеваемости сколиотической болезнью. Обнаружено значимое отклонение распределения наблюдаемых частот генотипов rs10735810/rs2228570 гена рецептора витамина D (VDR)

от теоретически ожидаемых по закону Харди – Вайнберга у мальчиков 6–8 лет в сторону повышения частоты генотипа А/А (с ожидаемых 25% до наблюдаемых 41,7%), а также генотипа G/G (с ожидаемых 25% до наблюдаемых 41,7%). Установлены значимые протекторные эффекты гаплотипа VDR/LCT – G/C у девочек возрастных групп 6–8, 9–10, 11–13 лет и у мальчиков возрастной группы 11–13 лет. Также протекторный комбинированный эффект на развитие сколиотической болезни у девочек 9–10 лет оказывает гаплотип VDR/LCT – A/T. Комбинированный эффект, повышающий риски развития сколиотической болезни у мальчиков 9–10 лет, наблюдается у гаплотипа VDR/LCT – A/C.

Ключевые слова: генотип, ген рецептора витамина D, VDR, rs10735810/rs2228570, ген лактазы, LCT, rs4988235, сколиотическая болезнь, полиморфизм.

ASSOCIATION OF POLYMORPH VARIANTS OF VDR AND LCT GENES WITH THE RISK OF SCHOOLCHILDREN SPINAL SCOLIOSIS DEFORMITIES

E.V. Belaya*, M.D. Amelyanovich**, E.I. Korneyeva***

*Education Establishment "Maxim Yank Belarusian State Pedagogical University"

**Institute of Genetics and Cytology of the NAS of Belarus

***Republican Unitary Enterprise "P.M. Masherov Service Center"

The research relevance is due to the fact that children musculoskeletal diseases in Belarus have become leading causes of adolescent disabilities over the past 10 years. Therefore, the search for new methods of the assessment of predisposition to the development of scoliotic disease as well as the development of individual approaches to the prevention on the basis of genetic data is a significant stage for the creation of healthy academic environment and keeping young people's health.

The research purpose is a search for genotypes of VDR u LCT polymorph genes which participate in bone tissue metabolism as well as their combinations which determine heredity predisposition to the development of children and adolescent musculoskeletal apparatus disorders.

Material and methods. The material was samples of the research participants' buccal scoop. The genotypes were identified by means of PCR test using commercial sets.

Findings and their discussion. Six to eighteen-year-old 113 girls' and 72 boys' with different degree of scoliotic disease genotypes of polymorph VDR and LCT genes were identified. 55 healthy 19 to 21 year-old adolescents (40 girls and 15 boys) were also tested. Genetic structures of sex age groups of children with scoliotic disease were studied: 1) 6–9 year-old (20 girls and 12 boys); 2) 10–12 year-old (42 girls and 18 boys); 3) 13–15 year-old (40 girls and 24 boys); 4) 16–18 year-old (11 girls and 18 boys), as well as the control group. Composite phenotype effects of rs10735810/rs2228570 gene receptor of D (VDR) vitamin and rs4988235 gene of lactase (LCT) were analyzed.

Conclusion. Two age related peaks (8- and 11-year-old) of scoliotic disease are revealed. A considerable deviation of the distribution of 6–8 year-old boys' observed ranges of rs10735810/rs2228570 genotype of vitamin D (VDR) gene receptor from the theoretically expected, according to Hardy – Weinberg law, in the direction of the increase of the frequency of A/A genotype (from the expected 25% to the observed 41,7%) as well as G/G genotype (from the expected 25% to the observed 41,7%) was found out. Considerable protection effects of 6–8, 9–10, 11–13 year-old girls' and 11–13 year-old boys' VDR/LCT – G/C haplotype were identified. Besides, VDR/LCT – A/T haplotype causes a protective composite effect on the development of 9–10-year-old girls' scoliotic disease. A composite effect of VDR/LCT – A/C haplotype, which increases the risks of 9–10-year old boys' scoliotic disease development, was observed.

Key words: genotype, vitamin D receptor gene, VDR, rs10735810/rs2228570, lactase gene, LCT, rs4988235, scoliotic disease, polymorphism.

Сохранение и укрепление здоровья подрастающего поколения сегодня является одной из приоритетных задач нашего государства. При этом на фоне возрастающей школьной нагрузки, неправильного рациона питания, малоподвижного образа жизни и влияния неблагоприятных экологических факторов с каждым годом увеличивается количество детей, страдающих различными видами заболеваний в целом и заболеваниями опорно-двигательного аппарата в частности. Заболевания опорно-двигательного аппарата и в значительной мере сколиотическая болезнь выходят на первые позиции среди причин инвалидизации детского населения. Это обуславливает необходимость разработки персонализированных способов профилактики в условиях образовательного процесса.

Одним из наиболее современных и важных направлений молекулярной медицины, которая решает проблемы ранней диагностики и персонализированного лечения, выступает предиктивная

медицина, отличительными особенностями которой являются индивидуальный характер и профилактическая направленность, основанные на данных о механизмах реализации генетической предрасположенности человека к определенным видам заболеваний. Исследования генетических причин сколиоза эффективно проводятся в Европе, Америке, Китае и других странах, а также получили распространение в Российской Федерации, Республике Беларусь и некоторых других странах на территории постсоветского пространства.

В последние десятилетия осуществляется множество попыток выявить гены, связанные с развитием нарушений опорно-двигательного аппарата. В качестве потенциальных генов-кандидатов рассматриваются гены, контролирующие структуру соединительной ткани (*FBN1*, *ELN*, *COL1A1*, *COL1A2*, *COL2A1*, *ACAN*, *MATN1*, *TIMP2*, *MMP3*, *DPP9*, *LOX1*, *OX2*), гены, контролирующие формирование костей и метаболизм костной ткани (*BMP4*, *LEP*, *CALM1*, *IL6*, *VDR*, *TNFRSF11B* (*OPG*), *RANKL*, *RANK*), а также гены, контролирующие половое созревание (*CYP17*, *ESR1* (alpha), *ESR2* (beta), *GPER* (*GPR30*), *GHR*, *IGF1*) [1].

Поиском генетических маркеров сколиоза в России активно занимаются группы исследователей в клинике Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации [2] и Национальном медицинском исследовательском центре детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера. Ими, например, установлена связь между развитием деформации позвоночника у пациентов с идиопатическим сколиозом и наличием неблагоприятных полиморфных вариантов гена *TGFB1* C509T [3].

В Республике Беларусь несомненным флагманом исследований в области предиктивной медицины является лаборатория генетики человека Института генетики и цитологии НАН Беларуси. В рамках фундаментальных исследований в области генетических факторов развития различных мультифакторных заболеваний сотрудниками лаборатории генетики человека изучено влияние полиморфизмов генов *VDR*, *LCT* и других на предрасположенность к костным переломам у спортсменов [4], развитию остеопороза у женщин [5]. Получены данные о взаимосвязи полиморфных вариантов генов *VDR*, *COL1A1*, и *LCT* с минеральной плотностью костной ткани [6].

Однако спектр исследуемых направлений в целом настолько широк, что данные, имеющиеся по таким узким направлениям, как генетические факторы сколиоза у детей, оказываются фрагментарными и трудно сопоставимыми, потому что получены при исследовании различных генетических маркеров и признаков у разных половозрастных групп. В связи с этим для организации профилактической работы с детским населением Беларуси имеет значение проведение генетических исследований именно среди детей нашей страны.

Цель данной работы – поиск генотипов полиморфных генов *VDR* и *LCT*, участвующих в метаболизме костной ткани, а также их сочетаний, определяющих наследственную предрасположенность к развитию нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 113 девочек и 72 мальчика 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.

Сбор образцов для исследования и получение информированного согласия, анкетирование, сбор информации из медицинских документов и обработка полученных результатов осуществлялись сотрудниками БГПУ имени Максима Танка (г. Минск) и Республиканского унитарного предприятия «Комплекс по оказанию услуг имени П.М. Машерова». Генотипирование образцов ДНК проводилось сотрудниками лаборатории генетики человека Института генетики и цитологии НАН Беларуси.

Все участники приняли участие в исследовании на основании их информированного согласия либо согласия официальных представителей несовершеннолетних. Сбор дополнительной информации проводился путем анкетирования.

Материалом для исследования послужили образцы буккального соскоба. ДНК выделяли с помощью набора реагентов производства компании «Литех».

ДНК-типирование полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) проводилось методом ПЦР в реальном времени с применением коммерческих наборов реагентов для определения полиморфизма Met1Thr гена *VDR* NP-473-100 (Научно-производственная компания «Синтол»). ДНК-типирование полиморфизма гена лактазы (*LCT*) выполнено с использованием тест-системы для ПЦР-диагностики полиморфизма -13910 C>T гена *LCT* s01263-100 (ООО НПФ «Литех»).

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования был проведен половозрастной анализ заболеваемости детей и подростков сколиотической болезнью в наблюдаемой группе. Графики, отражающие половозрастную структуру изучаемых выборок девочек (n=113) и мальчиков (n=72), представлены на рис.

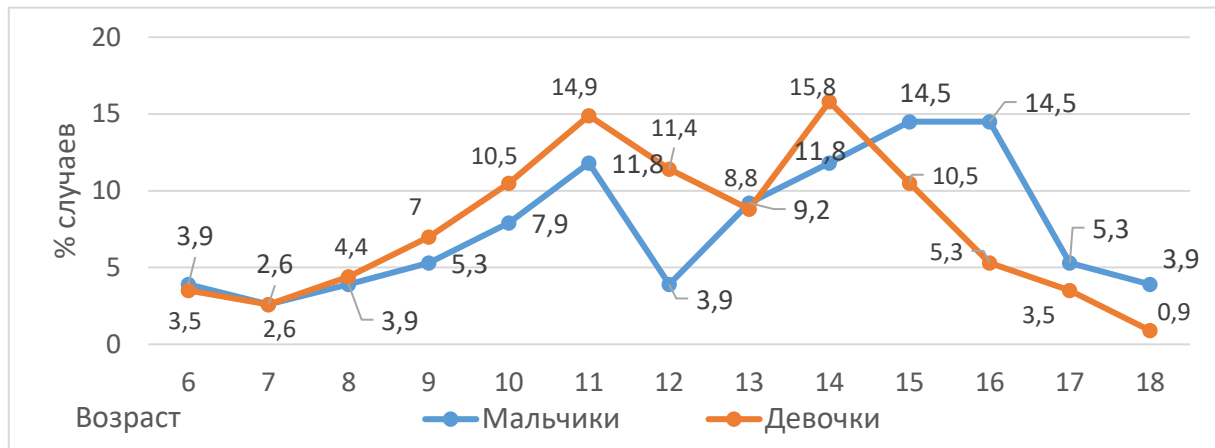


Рис. Половозрастная структура исследованной выборки детей, страдающих различными формами сколиотической болезни

Как видно из графиков (рис.), у мальчиков и девочек фиксируется 2 выраженных возрастных пика заболеваемости сколиозом. Первый возрастной пик приходится на 11 лет (11,8 и 14,9% соответственно), второй наблюдается у мальчиков в 15–16 лет (по 14,5% на каждый возраст), а у девочек – в 14 лет (15,8%). В целом возрастная динамика заболеваемости сколиозом у девочек и мальчиков практически совпадает, поэтому исследуемые выборки девочек и мальчиков были разделены на 4 одинаковые возрастные группы: 1) 6–9 лет (20 девочек и 12 мальчиков), включающая период скачка роста в период 6–7 лет и первый наблюдаемый пик первичной заболеваемости в 8 лет; 2) группа 10–12 лет (42 девочки и 18 мальчиков), соответствующая началу полового созревания у обоих полов и второму пику заболеваемости в 11 лет; 3) группа 13–15 лет (40 девочек и 24 мальчика), характеризующаяся второй фазой полового созревания, которая сопровождается также высоким уровнем первичной заболеваемости; 4) 16–18 лет (11 девочек и 18 мальчиков) – период, соответствующий спаду первичного выявления сколиотической болезни.

Распределение частот аллелей и генотипов rs10735810/rs2228570 гена рецептора витамина D (*VDR*) в группах больных и здоровых детей с учетом пола отражено в табл. 1. По ее данным можно отметить, что в группе контроля аллель А является более редким у обоих полов (0,481 в группе девушек и 0,370 у юношей). В то время как среди детей, страдающих сколиотической болезнью, частота аллеля А колебалась в пределах от 0,472 (у юношей 14–18 лет) до 0,600 (у девочек 6–8 лет), что может свидетельствовать в пользу предрасположенности носителей аллеля А к развитию сколиотической болезни.

Статистически значимое перераспределение частот генотипов наблюдается в группе мальчиков возрастной группы 6–8 лет, включающей первый пик заболеваемости сколиотической болезнью и возрастной период 6–7 лет, в сторону повышения частот генотипов А/А и G/G по сравнению с контрольной группой здоровых молодых людей (41,7% к 8,7% для генотипа А/А и 41,7% к 34,8% для генотипа G/G соответственно). Также в этой группе имеет место повышение наблюдаемых частот генотипов А/А и G/G по сравнению с теоретически ожидаемыми по закону Харди – Вайнберга (41,7% к 25,0% для генотипа А/А и 41,7% к 25,0% для генотипа G/G соответственно).

Таблица 1

**Генетическая структура исследованных возрастных групп мальчиков и девочек
по полиморфизму rs10735810/rs2228570 гена рецептора витамина D (VDR)**

Группа	Пол	Наблюдаемая частота генотипа (%)			Ожидаемая частота генотипа (%)			Частоты аллелей		χ^2
		A/A	A/G	G/G	A/A	A/G	G/G	A	G	
6–8 лет	М	41,7	16,7	41,7	25,0	50,0	25,0	0,500±0,04	0,500±0,04	5,33
	Д	45,0	30,0	25,0	36,0	48,0	16,0	0,600±0,02	0,400±0,02	2,81
9–10 лет	М	22,2	61,1	16,7	27,9	49,8	22,3	0,528±0,03	0,472±0,03	0,92
	Д	23,8	50,0	26,2	23,8	50,0	26,2	0,488±0,01	0,512±0,01	0,00
11–13 лет	М	33,3	41,7	25,0	29,3	49,7	21,0	0,542±0,02	0,458±0,02	0,62
	Д	30,0	42,5	27,5	26,3	50,0	23,8	0,513±0,01	0,488±0,01	0,89
14–18 лет	М	33,3	27,8	38,9	22,3	49,8	27,9	0,472±0,03	0,528±0,03	3,53
	Д	18,2	72,7	9,1	29,8	49,6	20,7	0,545±0,05	0,455±0,05	2,40
Здоровые	М	8,7	56,5	34,8	13,7	46,6	39,7	0,370±0,02	0,630±0,02	1,04
	Д	22,2	51,9	25,9	23,2	49,9	26,9	0,481±0,01	0,519±0,01	0,08

В группе юношей 14–18 лет, страдающих сколиозом, также зафиксировано повышение частот генотипов А/А и G/G по сравнению с контрольной группой здоровых молодых людей, которое составило 33,3% к 8,7% для генотипа А/А и 38,9% к 34,8% для генотипа G/G соответственно. Повышение наблюдаемых частот генотипов А/А и G/G по сравнению с теоретически ожидаемыми по закону Харди – Вайнберга в этой группе достигает 33,3% к 22,3% для генотипа А/А и 38,9% к 27,9% для генотипа G/G соответственно.

Характер распределения частот аллелей и генотипов rs4988235 гена лактазы (LCT) в различных половозрастных группах больных и здоровых детей отражен в табл. 2. По данным этой табл. можно отметить, что во всех половозрастных группах распределение частот аллелей и генотипов соответствует теоретически ожидаемому. Во всех половозрастных группах и группах контроля аллель С является более частым. Его частота среди здоровых молодых людей составила 0,543 у мальчиков и 0,639 у девочек. В то время как у девочек, страдающих сколиозом, частота аллеля С варьировала от 0,600 до 0,818, а у мальчиков – от 0,528 до 0,750.

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
		C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T	C	T	
6–8 лет	М	58,3	33,3	8,3	56,3	37,5	6,3	0,750±0,04	0,250±0,04	0,15
	Д	40,0	50,0	10,0	42,3	45,5	12,3	0,650±0,02	0,350±0,02	0,20
9–10 лет	М	44,4	50,0	5,6	48,2	42,4	9,3	0,694±0,03	0,306±0,03	0,57
	Д	38,1	52,4	9,5	41,3	45,9	12,8	0,643±0,01	0,357±0,01	0,83
11–13 лет	М	45,8	41,7	12,5	44,4	44,4	11,1	0,667±0,02	0,333±0,02	0,09
	Д	37,5	45,0	17,5	36,0	48,0	16,0	0,600±0,01	0,400±0,01	0,16
14–18 лет	М	27,8	50,0	22,2	27,9	49,8	22,3	0,528±0,03	0,472±0,03	0,00
	Д	63,6	36,4	0,0	66,9	29,8	3,3	0,818±0,04	0,182±0,04	0,54
Здоровые	М	30,4	47,8	21,7	29,5	49,6	20,8	0,543±0,02	0,457±0,02	0,03
	Д	38,9	50,0	11,1	40,8	46,1	13,0	0,639±0,01	0,361±0,01	0,38

Случаев статистически значимого отклонения распределения частот генотипов от теоретически ожидаемых по закону Харди – Вайнберга для полиморфизма rs4988235 гена *LCT* не установлено ни в одной из исследованных групп.

Оценка вклада аллельных вариантов генов *VDR* 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 табл. 3.

Наиболее распространенной в группе здоровых молодых людей является комбинация аллелей дикого типа *G-C* (общая частота у девушек – 40,0%, у юношей – 0,45%).

Расчет *OR* позволяет рассматривать эту комбинацию как протекторную у девочек в возрастных группах 6–8 лет (*OR* = 0,15, [95% *CI* 0,04–0,64], *P* = 0,01), 9–10 лет (*OR* = 0,18, [95% *CI* 0,05–0,63], *P* = 0,01) и 11–13 лет (*OR* = 0,10, [95% *CI* 0,03–0,38], *P* = 0,00), а также у мальчиков в возрасте 11–13 лет (*OR* = 0,11, [95% *CI* 0,02–0,69], *P* = 0,00). Одновременно выявлена тенденция снижения частоты встречаемости данной комбинации в группах детей, страдающих сколиотической болезнью. Так, для возрастных групп девочек 6–8, 9–10 и 11–13 лет частота гаплотипа *G-C* составила 0,31, 0,28 и 0,22 соответственно по сравнению с 0,40 в группе контроля. У мальчиков в возрасте 11–13 лет частота этого гаплотипа составила 0,32 по сравнению с контрольной группой.

Также протекторные свойства установлены для комбинации аллелей *A-T* у девочек 9–10 лет (*OR* = 0,06, [95% *CI* 0,01–0,45], *P* = 0,01 при относительной частоте гаплотипа 0,12 по сравнению с 0,22 в контрольной группе).

Таблица 3

**Вклад гаплотипов *VDR-LCT* в риски развития сколиотической болезни
у разных половозрастных групп**

	Частота гаплотипа	OR (CI 95%)	p	Частота гаплотипа	OR (CI 95%)	p
	Девочки			Мальчики		
Гаплотип G-C						
6–8 лет	0,31	0,15 (0,04–0,64)	0,01	0,43	1,00	–
9–10 лет	0,28	0,18 (0,05–0,63)	0,01	0,38	1,00	–
11–13 лет	0,22	0,10 (0,03–0,38)	0,00	0,32	0,11 (0,02–0,69)	0,025
14–18 лет	0,38	1,00	–	0,36	1,00	–
Контроль	0,40			0,45		
Гаплотип A-C						
6–8 лет	0,36	1,00	–	0,23	2,03 (0,48–8,67)	0,35
9–10 лет	0,38	1,00	–	0,28	13,00 (1,16–145,16)	0,04
11–13 лет	0,42	1,00	–	0,33	1,00	–
14–18 лет	0,32	4,69 (1,02–21,52)	0,052	0,2	2,75 (0,48–15,80)	0,27
Контроль	0,28			0,15		
Гаплотип G-T						
6–8 лет	0,16	1,11 (0,33–3,76)	0,87	0,16	0,45 (0,07–3,02)	0,42
9–10 лет	0,22	1,40 (0,47–4,20)	0,55	0,18	2,09 (0,35–12,66)	0,43
11–13 лет	0,27	1,37 (0,48–3,89)	0,56	0,22	0,26 (0,06–1,17)	0,09
14–18 лет	0,11	2,27 (0,40–12,93)	0,36	0,23	1,86 (0,41–8,36)	0,43
Контроль	0,10			0,22		
Гаплотип A-T						
6–8 лет	0,17	0,20 (0,04–1,04)	0,06	0,17	1,06 (0,24–4,70)	0,94
9–10 лет	0,12	0,06 (0,01–0,45)	0,01	0,16	1,19 (0,20–7,21)	0,85
11–13 лет	0,09	–	–	0,14	0,10 (0,01–1,09)	0,07
14–18 лет	0,19	0,00 (Инф–Инф)	1	0,21	1,71 (0,50–5,91)	0,4
Контроль	0,22			0,18		

Статистически значимый вклад в развитие сколиотической болезни у мальчиков в возрасте 9–10 лет обнаружен для гаплотипа А-С ($OR = 13,00$, $[95\% CI 1,164–145,16]$, $P = 0,04$). Риск развития сколиотической болезни у этой группы повышен в 13,00 раза. При этом частота гаплотипа А-С в указанной группе превышает таковую в группе контроля почти в 2 раза (0,28 у детей, страдающих СБ, и 0,15 в группе контроля), что также свидетельствует о вкладе данной комбинации аллелей в заболеваемость сколиозом.

При анализе оставшихся аллельных комбинаций статистически значимого вклада в развитие сколиотической болезни не выявлено.

Заключение. Основным результатом, полученный в ходе проведенного исследования, – выявление аллельных комбинаций, которые статистически значимо обладают протекторными свойствами, и аллельных комбинаций, повышающих риск развития сколиотической болезни у исследованных групп.

Обнаружение 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.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Wynne-Davies, R. Genetic aspects of idiopathic scoliosis / R. Wynne-Davies // *Dev. Med. & Child Neurol.* – 1973. – Vol. 15. – P. 809–811.
2. Кузнецов, С.Б. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы / С.Б. Кузнецов, М.В. Михайловский, М.А. Садовой, А.В. Корель, Е.В. Мамонова // *Хирургия позвоночника.* – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 27–35.
3. Филиппова, А.Н. Трансформирующий фактор роста бета-1 (tgfb1) и развитие деформации позвоночника у детей с идиопатическим сколиозом [Электронный ресурс] / А.Н. Филиппова, С.В. Виссарионов, С.Е. Хальчицкий, М.В. Согоян // *Современные проблемы науки и образования.* – 2022. – № 6-1. DOI: 10.17513/spno.32186 (дата обращения: 29.07.2023).
4. Морозик, П.М. Генетическая предрасположенность к стресс-переломам у спортсменов / П.М. Морозик, М.Д. Амелянович, К.В. Жур, П.В. Евлеев, Е.В. Нестеренко, И.Б. Мосса // *Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века: материалы 17-й Междунар. науч. конф., Минск, 18–19 мая 2017 г.: в 2 ч. / Междунар. гос. экол. ин-т им. А.Д. Сахарова Бел. гос. ун-та; редкол.: С.Е. Головатый [и др.]; под общ. ред. С.А. Маскевича, С.С. Позняка.* – Минск, 2017. – С. 193–195.
5. Морозик, П.М. Разработка генетической модели прогнозирования риска остеопоротических переломов у женщин / П.М. Морозик, Э.В. Руденко, Е.В. Кобец, Е.В. Руденко, О.Ю. Самоховец, О.В. Шибек // *Остеопороз и остеопатия.* – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 84–85.
6. Association between polymorphisms of *VDR*, *COL1A1*, and *LCT* genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis / P. Marozik [et al.] // *Medicina.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – P. 177–184.

REFERENCES

1. Wynne-Davies, R. Genetic aspects of idiopathic scoliosis / R. Wynne-Davies // *Dev. Med. & Child Neurol.* – 1973. – Vol. 15. – P. 809–811.
2. Kuznetsov S.B., Mikhailovski M.V., Sadovoi M.A., Korel A.V., Mamonova E.V. *Khirurgiya pozvonochnika* [Spinal Surgery], 2015, 12(1), pp. 27–35.
3. Filippova A.N., Vissarionov S.V., Khalchitski S.E., Sogoyan M.V. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Contemporary Issues of Science and Education], 2022, 6-1. DOI: 10.17513/spno.32186 (accessed 29 July 2023) (in Russian).
4. Morozik P.M., Amelyanovich M.D., Zhur K.V., Evleyev P.V., Nesterenko E.V., Mosse I.B. *Saharovskiy chteniye 2017 goda: ekologicheskiye problemy XXI veka: materialy 17-i mezhdunar. nauchn. konf.: v 2 ch.* [2017 Sakharov Readings: Ecological Problems of the 21st Century: Proceedings of the 17th International Scientific Conference: in 2 Parts], Minsk, 2017, pp. 193–195.
5. Morozik P.M., Rudenko E.V., Kobets E.V., Rudenko A.V., Samokhovets O.Yu., Shibeko O.V. *Osteoporoz i osteopatiya* [Osteoporosis and Osteopathy], 2022, 25(3), pp. 84–85.
6. Association between polymorphisms of *VDR*, *COL1A1*, and *LCT* genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis / P. Marozik [et al.] // *Medicina.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – P. 177–184.

Поступила в редакцию 18.07.2024

Адрес для корреспонденции: e-mail: Kolyuchka005@rambler.ru – Белая Е.В.