

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2025.6.37>

Дифференцированная стратегия здоровьесбережения при идиопатическом сколиозе на основе генотипа по полиморфизму rs1107946 гена *COL1A1*

Е.В. Белая¹, Г.Л. Козорез², И.В. Призван³, Н.Г. Соловьева¹, В.И. Тихонова¹,
О.И. Шалак¹, А.И. Климович⁴

¹Учреждение образования «Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «17-я городская детская клиническая поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь

³Государственное учреждение образования «Санаторная школа-интернат 9 г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани», г. Минск, Республика Беларусь

⁴Государственное учреждение образования «Средняя школа № 226 г. Минска», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2025. – Том 24, №6. – С. 37-46.

Differentiated health-saving strategy for idiopathic scoliosis based on rs1107946 polymorphism genotype of the *COL1A1* gene

E.V. Belaya¹, G.L. Kozorez², I.V. Pryzvan³, N.G. Solovyeva¹, V.I. Tikhonova¹,
O.I. Shalak¹, A.I. Klimovich⁴

¹Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, Minsk, Republic of Belarus

²17th City Children's Clinical Polyclinic, Minsk, Republic of Belarus

³Sanatorium Boarding School No. 9 of Minsk for Children with Diseases of the Musculoskeletal System and Connective Tissue, Minsk, Republic of Belarus

⁴Secondary School No. 226 of Minsk, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2025;24(6):37-46.

Резюме.

Цель – оценить ассоциацию полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* с риском развития идиопатического сколиоза (ИС) и результативностью консервативного лечения у детей школьного возраста для разработки дифференцированной стратегии профилактики и коррекции.

Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование с участием 166 девочек, 76 мальчиков с ИС и 104 человек контрольной группы. В проспективной части исследования динамики на фоне стандартного лечения участвовало 67 детей. Генотипирование выполнено методом ПЦР в реальном времени. Оценка эффективности лечения проводилась по данным компьютерно-оптической топографии и функциональных проб мышц. Результаты. Установлено, что генотип СС является фактором риска раннего дебюта ИС (6-8 лет), особенно у мальчиков (OR=8,00; p=0,003). Аллель А продемонстрировал протективный эффект. Генотип модулировал ответ на лечение: носители генотипа СА демонстрировали лучшую динамику коррекции деформаций и значительное улучшение силовой выносливости мышц спины ($\eta^2=0,270$; p=0,038) по сравнению с генотипом СС.

Заключение. Полиморфизм rs1107946 гена *COL1A1* является значимым маркером для стратификации риска раннего развития ИС и прогнозирования эффективности консервативного лечения. На основе генотипа разработаны дифференцированные стратегии профилактики и коррекции для генотипов АА, СА и СС.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, *COL1A1*, полиморфизм rs1107946, генетическая предрасположенность, персонализированная медицина, профилактика.

Abstract.

Objectives. To assess the association of the *COL1A1* gene rs1107946 polymorphism with the risk of idiopathic scoliosis (IS) development and the effectiveness of conservative treatment in school-aged children for the development of a differentiated prevention and correction strategy.

Material and methods. A retrospective cohort study was conducted involving 166 girls and 76 boys with IS, and 104 participants in the control group. The prospective research part on the dynamics during standard treatment involved 67 children. Genotyping was performed by real-time PCR. Treatment effectiveness was assessed using computer optical topography and functional muscle tests.

Results. The CC genotype was found to be a risk factor for early onset of IS (6-8 years), especially in boys (OR=8.00; p=0.003). The A allele demonstrated a protective effect. The genotype modulated the response to treatment: carriers of the CA genotype showed better dynamics of deformity correction and a significant improvement in the strength endurance of back muscles ($\eta^2=0.270$; p=0.038) compared to the CC genotype.

Conclusions. The *COL1A1* gene rs1107946 polymorphism is a significant marker for stratifying the risk of early IS development and predicting the effectiveness of conservative treatment. Differentiated prevention and correction strategies for AA, CA, and CC genotypes have been developed based on the genotype.

Keywords: idiopathic scoliosis, *COL1A1*, rs1107946 polymorphism, genetic predisposition, personalized medicine, prevention.

Введение

Идиопатический сколиоз (ИС) является одной из наиболее распространенных ортопедических патологий у детей и подростков, характеризующейся сложной трехплоскостной деформацией позвоночника. Этиология заболевания остается недостаточно изученной, однако общепризнанным является мнение о его мультифакторной природе, где значительная роль отводится генетической предрасположенности. Консервативное лечение, включающее лечебную физкультуру, корсетирование и другие методы коррекции, составляет основу терапии ИС, но его эффективность варьируется в широких пределах у разных пациентов. Это обуславливает актуальность поиска генетических маркеров, позволяющих прогнозировать не только риски развития, но и характер ответа на корригирующие мероприятия и индивидуализировать терапевтические подходы.

Сегодня, благодаря развитию технологии полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), установлено значительное количество однонуклеотидных замен в генах, контролирующих метаболизм костной, нервной, мышечной и соединительной тканей, а также в генах-кандидатах, контролирующих процессы деления клеток и в целом онтогенез на организменном уровне, которые связаны с развитием и характером прогрессирования идиопатического сколиоза. Среди них потенциальными генетическими маркерами идиопатического сколиоза являются гены, кодирующие коллаген I, II, IX и XI типов [1, 2].

Коллаген является основным структурным белком внеклеточного матрикса, обеспечивающим прочность и эластичность соединительной ткани, костей, связок и сухожилий. Нарушения синтеза и организации коллагеновых волокон лежат в основе многих патологий костно-мышечной системы. Мутации гена коллагена I типа известны как причина несовершенного остеогенеза, для которого характерны повышенная ломкость костей и, нередко, сколиотическая деформация позвоночника, и могут влиять на предрасположенность к идиопатическому сколиозу (ИС) [3-5].

Полиморфизм rs1107946 в гене *COL1A1*, рассмотренный в представленном исследовании, изучен в меньшей степени. Согласно данным базы Ensembl, rs1107946 локализован в интронной области 5'-нетранслируемого региона (5' UTR) гена *COL1A1*, на 1997 пар оснований выше кодона инициации трансляции ATG (сборка GRCh38.p13), представляет собой замену C>A относительно предкового аллеля и не приводит к замене аминокислот в белке коллагене I типа. Тем не менее, возможны несколько молекулярно-генетических механизмов влияния rs1107946 на синтез коллагена и участия в развитии идиопатического сколиоза.

Гипотетически полиморфизм rs1107946 может изменять уровень экспрессии гена *COL1A1* за счет изменения регуляторных мотивов в интроне. Так как интроны, особенно в 5' UTR, часто содержат регуляторные элементы (энхансеры, сайленсеры), то замена C>A может изменять эффективность связывания транскрипционных факторов. Также данный полиморфизм изменяет

мотивы сплайсинга на границе экзона и интрона (например, сайты связывания SR-белков) и может приводить к альтернативному сплайсингу 5' UTR, что, в свою очередь, влияет на стабильность мРНК или эффективность ее трансляции. Либо оказывать влияние на эффективность трансляции, так как структура 5' UTR критически важна для инициации трансляции. Изменение последовательности в интроне после транскрипции (когда интроны удалены) может влиять на вторичную структуру зрелой мРНК, затрудняя или, наоборот, облегчая связывание малой субъединицы рибосомы и сканирование в сторону старт-кодона.

Таким образом, замена C>A rs1107946 может изменять тонкий баланс экспрессии и трансляции мРНК *COL1A1* и в соединительной ткани межпозвоночных дисков и связочного аппарата позвоночника, изменяя его механическую прочность и повышая уязвимость к деформациям в периоды активного роста ребенка.

Предположенные механизмы требуют дополнительных исследований для подтверждения, однако на сегодня уже имеются данные, которые указывают на потенциальную роль rs1107946 в регуляции метаболизма [6-7]. В частности, имеются данные об ассоциации rs1107946 с показателями минеральной плотности костной ткани в зоне шейки бедра у женщин в постменопаузальном периоде, остеопороза [8], врожденным идиопатическим сколиозом [9] и другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, которые доказывают, что полиморфизмы гена *COL1A1* могут выступать в роли генетических факторов предрасположенности к идиопатическому сколиозу, модулируя биомеханические свойства тканей позвоночника и влияя на эффективность консервативного лечения. Изучение этих ассоциаций открывает путь к разработке персонализированных программ профилактики и реабилитации пациентов со сколиозом на основе их генетического профиля.

Целью настоящего исследования явилась оценка ассоциации полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* с половозрастными рисками развития сколиоза и результативностью консервативного лечения у детей школьного возраста.

Материал и методы

В ретроспективном когортном исследовании связи полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* с риском развития идиопатического сколиоза

приняло участие 166 девочек и 76 мальчиков школьного возраста (6-18 лет), страдающих идиопатическим сколиозом II и III 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 104 человека: 59 девушек и 44 юноши [10].

В проспективном неинтервенционном исследовании динамики идиопатического сколиоза на фоне стандартного лечения участвовало 43 девочки (n CA=7, n CC=36) и 24 мальчика (n CA=4, n CC=20) в возрасте от 9 до 15 лет из общей когорты, которые проходили лечение в ГУО «Санаторная школа-интернат №9» г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани» в течение 2023/2024 учебного года с применением стандартных методик коррекции, согласно стандартным протоколам Минздрава РБ.

Материалом для исследования послужили образцы буккального соскоба. Сбор образцов для исследования, выписок из медицинских учреждений, а также заполнение анкет и информированного согласия осуществлялся официальными представителями несовершеннолетних, либо совершеннолетними участниками самостоятельно. Сбор информации относительно возраста манифестации и характера заболевания из медицинских документов и обработка полученных результатов осуществлялись сотрудниками УО «БГПУ им. М. Танка» (г. Минск) и ГУО «Санаторная школа-интернат №9 г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани» в течение 2023-2024 учебного года. Все этические требования соблюдены.

Генотипирование образцов ДНК проводилось методом ПЦР в реальном времени на базе лаборатории генетики человека ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси». Выделение ДНК проводили с помощью набора реагентов производства компании «Литех», ДНК-типирование полиморфизма rs1107946 – с применением набора реагентов для определения полиморфизма C1997A гена *COL1A1* – NP-488-100, Научно-производственная компания Синтол.

Оценка характера ассоциации полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* с риском развития идиопатического сколиоза проведена в возрасте путем

расчета критерия χ^2 по стандартным формулам.

Для оценки силы и характера ассоциации генотипа и риска развития идиопатического сколиоза было рассчитано отношение шансов (Odds Ratio, OR (формула 1), что показывает, во сколько раз вероятность наличия признака (например, раннего начала болезни) выше при наличии определенного аллеля или генотипа), 95% доверительный интервал (95% CI, показывает точность оценки OR – если интервал включает 1, ассоциация статистически незначима), р-статистика (р, определяет статистическую значимость различий, значимым считается $p < 0,05$).

$$OR = (A \cdot D) / (B \cdot C) \quad (1),$$

где:

A – число больных с ослабленным генотипом (например, CC);

B – число здоровых с ослабленным генотипом;

C – число больных с протекторным генотипом (например, AA+CA);

D – число здоровых с «защитным» генотипом.

OR > 1 указывает на повышенный риск, OR < 1 – на сниженный риск.

В качестве ослабленного генотипа был выбран CC, против которого сравниваются генотипы AA+CA (протекторные). Таким образом, OR показывает, во сколько раз выше шанс иметь сколиоз у носителя генотипа CC.

Результативность коррекции деформации позвоночника анализировалась по таким параметрам, как Отклонение от вертикали C7 относ

вершины поясничного лордоза (далее ОВПЛ C7), Отклонение вертикали вершины кифоза (далее ОВВК), относ крестца S3 (далее ОК S3), Наклон таза (далее НТа) относительно вертикали кпереди, Наклон туловища относительно вертикали кпереди (далее НТу) на основании результатов компьютерно-оптической топографии (КОМОТ). Результативность укрепления мышц спины и брюшного пресса оценивали с помощью функциональных проб силовой выносливости мышц спины (ФПМС) и брюшного пресса (ФБП) [11-12].

Для групп детей с разными генотипами рассчитаны средние значения \pm SEM этих параметров. Также, с целью оценки взаимосвязи генотипа с результативностью лечения, были рассчитаны η^2 (эта-квадрат) и p-value. Эта-квадрат (η^2) показывает силу эффекта, то есть насколько сильно генотип влияет на вариативность показателя ФП спины. Согласно общепринятым критериям, $\eta^2 > 0,14$ считается большим эффектом), что означает сильное влияние генотипа на данный параметр.

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 в группах девочек с разными возрастными манифестации отражено в таблице 1.

По данным, приведенным в таблице 2, можно отметить, что в контрольной группе Равновесие Харди-Вайнберга (Х-В) не нарушено ($\chi^2=1,11$),

Таблица 1 – Распределение относительных частот аллелей и генотипов по полиморфному сайту rs1107946 гена коллагена 1 типа альфа 1 (COL1A1) среди девочек с разным возрастом манифестации сколиоза и в группе контроля

Возраст	Пол	Наблюдаемая частота генотипа			Ожидаемая частота генотипа			Частоты аллелей		χ^2
		AA	CA	CC	AA	CA	CC	C	A	
6-8 лет	n	2	10	52	1	12	51	0,89±0,00	0,11±0,00	2,51
	%	3,1	15,6	81,3	1,6	18,8	79,7			
9-10 лет	n	4	5	21	1	10	18	0,78±0,01	0,22±0,01	7,77
	%	13,3	16,7	70,0	3,4	34,5	62,1			
11-13 лет	n	0	17	39				0,85±0,01	0,15±0,01	1,79
	%	0,0	30,4	69,6	1,8	25,0	73,2			
14-18 лет	n	0	6	10	0	5	11	0,81±0,02	0,19±0,02	0,85
	%	0,0	37,5	62,5	0,0	31,3	68,8			
Здоровые	n	4	17	38	3	19	37	0,79±0,01	0,21±0,01	1,11
	%	6,8	28,8	64,4	5,1	32,2	62,7			

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

что подтверждает репрезентативность выборки. Соотношение частот аллелей С и А составляет $0,79 \pm 0,01$ и $0,21 \pm 0,01$ соответственно.

Анализ распределения генотипов в различных половозрастных группах демонстрирует превышение фактической частоты генотипов СС. В частности, в группе 6-8 лет частота генотипа СС составила 81,3%, в группе 9-10 лет 70,0%, в группе 11-13 лет – 69,6%, а в группе 14-18 лет – 62,5%.

В группе девочек 9-10 лет обнаружено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга: наблюдается аномально высокая частота генотипа АА (13,3% при ожидаемых 3,4%) и резкий дефицит гетерозигот СА (16,7% против 34,5%).

С учетом того, что аллель С является исходным вариантом (дикий тип), возможно, в случае данного полиморфизма правильнее было бы не рассматривать аллель С, как фактор риска, а аллель А рассматривать как протекторный вариант.

В таком случае можно предположить, что в возрасте 9-10 лет манифестируют две разные группы пациенток с принципиально разной генетической предрасположенностью.

Первая – «классический» подтип с генотипом СС, где развитие сколиоза связано с нарушением качества коллагена. Вторая – «фенотипический» подтип с генотипом АА, где защитный аллель не сработал, и заболевание вызвано более мощными факторами (гормональные изменения, средовые воздействия, другие гены).

Дефицит гетерозигот СА объясняется тем, что у них одной дозы аллеля А достаточно для защиты от стандартных рисков, но недостаточно против факторов, вызывающих подтип 2. Таким

образом, отклонение указывает на сложность патогенеза ИС в этой возрастной группе.

Полученные нами возраст-специфичные результаты отчасти согласуются с работой Сішоцка Е. и соавторов (2025), в которой показана возрастная динамика генетического влияния аллеля А на плотность костной ткани и высказывается предположение, что возраст-специфические эффекты полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* на метаболизм костной ткани могут быть обусловлены гормональными изменениями, факторами образа жизни или другими возрастными биологическими сдвигами [13].

Результаты проверки гипотезы о протекторном свойстве аллеля А путем расчета шансов (OR), приводятся и обсуждаются ниже.

Наблюдаемое и ожидаемое распределение генотипов АА, СА, СС и относительных частот аллелей А и С полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* среди мальчиков с идиопатическим сколиозом, сгруппированных по возрасту манифестации заболевания, и в контрольной группе отражено в таблице 2.

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, во всех возрастных группах больных мальчиков полностью отсутствует генотип АА, который встречается в контрольной группе с частотой 4,5%. Что также свидетельствует в пользу гипотезы о протекторной роли генотипа АА. Наиболее выраженная ассоциация наблюдается при раннем дебюте (6-8 лет): в этой группе частота генотипа СС достигает 93,3%, а частота защитного аллеля А минимальна (0,03). В старших возрастных группах частота СС стабилизируется на уровне 72,7-75,0%.

Таблица 2 – Распределение относительных частот аллелей и генотипов по полиморфному сайту rs1107946 гена коллагена 1 типа альфа 1 (*COL1A1*) среди мальчиков, страдающих сколиозом и в группе контроля

Возраст	Пол	Наблюдаемая частота генотипа			Ожидаемая частота генотипа			Частоты аллелей		χ^2
		АА	СА	СС	АА	СА	СС	А	С	
6-8 лет	n	0	2	28	0	2	28	0,03±0,01	0,97±0,01	0,04
	%	0,0	6,7	93,3	0,0	10,0	90,0			
9-10 лет	n	0	4	12	0	4	12	0,13±0,02	0,88±0,02	0,33
	%	0,0	25,0	75,0	0,0	25,0	75,0			
11-13 лет	n	0	6	16	0	5	16	0,14±0,02	0,86±0,02	0,55
	%	0,0	27,3	72,7	4,5	22,7	72,7			
14-18 лет	n	0	2	6	0	2	6	0,13±0,04	0,88±0,04	0,16
	%	0,0	25,0	75,0	0,0	25,0	75,0			
Здоровые	n	2	14	28	2	14	28	0,20±0,01	0,80±0,01	0,02
	%	4,5	31,8	63,6	4,5	31,8	63,6			

Таблица 3 – Характеристика вклада генотипа в развитие сколиотической болезни у детей разных возрастных групп

Возраст	Девочки			Мальчики		
	OR	95% ДИ	p-value	OR	95% ДИ	p-value
6-8 лет	2,39	1,07 - 5,52	0,03	8,00	1,70 - 29,90	0,003
9-10 лет	1,29	0,50 - 3,33	0,64	1,71	0,42 - 7,26	0,45
11-13 лет	1,27	0,59 - 2,72	0,54	1,52	0,47 - 4,94	0,55
14-18 лет	0,92	0,29 - 2,80	1,00	1,71	0,26 - 12,70	0,65

Таким образом, полиморфизм rs1107946 может выступать маркером риска раннего развития идиопатического сколиоза у мальчиков, где генотип CC выступает фактором риска, а генотип AA – защитным фактором.

Результаты расчетов отношения шансов приведены в таблице 3.

Данные таблицы 3 демонстрируют зависимости связи полиморфизма rs1107946 с риском сколиоза от возраста и пола. Статистически значимая ассоциация наблюдается только в младшей группе (6-8 лет): у девочек с генотипом CC риск развития сколиоза был в 2,4 раза выше (OR=2,39, 95% CI [1,07–5,52], p=0,03), а у мальчиков – в 8 раз выше (OR=8,00, 95% CI [1,70–29,90], p=0,003). В старших возрастных группах ассоциация была незначительной.

Это позволяет считать полиморфизм rs1107946 гена *COL1A1* значимым фактором риска именно раннего дебюта идиопатического сколиоза, при этом генотип CC ассоциирован с повышенным риском, а аллель А – с протективным эффектом.

Наибольшая прогностическая ценность маркера выявлена у мальчиков младшего возраста.

Хотя, несомненно, для подтверждения этих выводов и изучения природы возрастной динамики ассоциации требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Результаты проспективного неинтервенционного исследования динамики идиопатического сколиоза на фоне стандартных корригирующих мероприятий у девочек и мальчиков с разными генотипами по полиморфизму гена *COL1A1* rs1107946 отражены в таблицах 4 и 5 соответственно. Данные, по динамике анализируемых параметров, приведенные в таблицах 4 и 5, являются разницей между окончательным и начальным результатом обследования. Таким образом, отрицательные значения в таблице означают улучшение показателей (уменьшение отклонения позвоночника, наклона таза и туловища (в град., °). Положительные значения – ухудшение (усиление деформации). Для Показателей ФПМС и ФПБП чем выше значение, тем лучше результат (увеличение силы и выносливости).

Данные таблицы 4 свидетельствуют о том, что генотип по полиморфизму rs1107946 гена *COL1A1* оказывает модулирующее влияние на эффективность стандартного лечения сколиоза.

Таблица 4 – Динамика основных параметров деформации позвоночника у девочек с разными генотипами по полиморфизму гена *COL1A1* rs1107946 на фоне корригирующих мероприятий (Среднее±SEM)

Показатель	CA (=7)	CC (=36)	η ²	p-value
Отклонение от вертикали С7 относ вершины поясничного лордоза	0,83±1,07	-0,62±0,83	0,114	0,254
Отклонение вертикали вершины кифоза	-2,60±0,85	0,15±0,75	0,015	0,879
Наклон таза	-3,78±3,86	2,36±1,20	0,019	0,844
Наклон туловища относительно вертикали кпереди	-0,83±0,73	-0,15±0,75	0,114	0,254
Функциональные пробы силовой выносливости мышц спины (время удержания, с)	13,00±7,14	16,17±7,78	0,270	0,038
Функциональные пробы силовой выносливости мышц брюшного пресса (п движений/мин.)	8,75±4,49	6,50±4,03	0,009	0,925

Наиболее сильный эффект наблюдается для параметра Функциональная проба мышц спины (ФПМС) ($\eta^2=0,270$, $p\text{-value}=0,038$). Это значение η^2 указывает на большой эффект ($>0,14$), означающий, что генотип объясняет 27% вариабельности в приросте силы мышц спины. При этом лучший ответ в укреплении мышц спины демонстрирует генотип СА (+13,00±7,14). У девочек с данным генотипом наблюдается также положительная динамика в коррекции кифоза (-2,60±0,85) и наклона таза (-3,78±3,86). Прирост силы мышц спины у девочек с генотипом СС значительно более скромный (+16,17±7,78). Также в группе с генотипом СС, отмечается незначительное усугубление кифоза и наклона таза.

Результаты корректирующих мероприятий у мальчиков с разными генотипами по полиморфизму гена *COL1A1* rs1107946 отражены в таблице 5.

По данным таблицы 5 можно отметить, что у мальчиков с генотипом СА наблюдается более высокая динамика по всем ортопедическим параметрам (отрицательные значения по всем показателям), ответ в укреплении мышц спины более чем в 3,5 раза превышает результат группы с генотипом СС и составил +34,00±12,39. У детей с генотипом СС ответ мышц спины на лечение крайне слабый (+9,56±5,00), а динамика коррекции деформации (особенно кифоза и наклона таза) выражена слабее.

Тот факт, что среди детей обоих полов, проходивших активное лечение по поводу сколиоза, не оказалось носителей генотипа АА, является косвенным свидетельством протективного (защитного) эффекта этого генотипа и согласуется

с данными из таблиц 1-2, где частота аллеля А была ниже в группах больных детей по сравнению с группами контроля.

Таким образом, можно отметить, что генотип по полиморфизму rs1107946 гена *COL1A1* не только ассоциирован с вероятностью развития сколиоза в раннем возрасте, но и оказывает модулирующее влияние на эффективность консервативного лечения идиопатического сколиоза. Аллель А (генотипы СА и, предположительно, АА) в полиморфизме rs1107946 гена *COL1A1* ассоциирован с более выраженным положительным ответом на стандартное консервативное лечение идиопатического сколиоза: в лучшей динамике коррекции деформаций позвоночника и таза, а также в значительно более эффективном укреплении мышечного корсета (особенно мышц спины у девочек и мышц брюшного пресса у мальчиков).

Заключение

Полученные результаты демонстрирует клиническую значимость полиморфизма rs1107946 гена *COL1A1* как маркера для стратификации риска и прогнозирования исхода идиопатического сколиоза (ИС) у детей. Установлено, что генотип СС является достоверным фактором риска раннего дебюта ИС (6–8 лет), с наиболее выраженной ассоциацией у мальчиков (OR=8,00; $p=0,003$), в то время как аллель А обладает протективным эффектом.

Ключевым практическим результатом является модуляция ответа на консервативную терапию в зависимости от генотипа. В частности, установлено, что носители гетерозиготного гено-

Таблица 5 – Динамика основных параметров деформации позвоночника у мальчиков с разными генотипами по полиморфизму гена *COL1A1* rs1107946 на фоне корректирующих мероприятий (Среднее±SEM)

Показатель	СА (=4)	СС (=20)	η^2	p-value
Отклонение от вертикали С7 относ вершины поясничного лордоза	-1,40±1,01	-1,70±0,75	0,143	0,465
Отклонение вертикали вершины кифоза	-4,05±0,71	-1,16±1,65	0,116	0,558
Наклон таза	-5,05±1,78	0,47±5,10	0,116	0,558
Наклон туловища относительно вертикали кпереди	-2,75±0,46	-1,24±2,20	0,143	0,465
Функциональные пробы силовой выносливости мышц спины (время удержания, с)	34,00±12,39	9,56±5,00	0,382	0,147
Функциональные пробы силовой выносливости мышц брюшного пресса (п движений/мин.)	5,50±4,16	7,11±5,00	0,196	0,373

типа СА демонстрируют статистически значимо лучшую динамику коррекции деформаций и более выраженное улучшение силовой выносливости мышц спины ($\eta^2=0,270$; $p=0,038$) по сравнению с гомозиготами СС, у которых ответ на лечение ограничен.

На основе проведенного анализа можно сформулировать основные положения персонализированной стратегии профилактики и оптимизации коррекции сколиоза у детей с различными генотипами.

Так, для детей с генотипом АА (наименее изученная группа, но с предполагаемым максимальным протекторным эффектом) персонализированная стратегия профилактики включает стандартный профилактический мониторинг: общие профилактические осмотры в рамках диспансеризации, общая физическая культура для поддержания тонуса мышц-стабилизаторов позвоночника. К рекомендуемым видам активности можно отнести плавание, ходьбу, бег, игровые виды спорта (волейбол, баскетбол), танцы, общую физическую подготовку, которые равномерно укрепляют мышечный корсет и не несут асимметричной нагрузки.

Основное внимание уделяется управляемым внешним факторам: организация рабочего места (правильно подобранная по росту мебель, хорошее освещение для предотвращения неестественных поз); ранец/рюкзак (ношение на двух плечах с равномерным распределением веса; сбалансированное питание (достаточное поступление белка, витамина D и кальция для поддержки костного метаболизма).

Для детей с генотипом СА (группа с протекторным аллелем и лучшим ответом на лечение) стратегия профилактики предполагает стандартные ежегодные профилактические осмотры у ортопеда в школьном возрасте, занятия плаванием, симметричными видами спорта с упором на мобилизацию высокого мышечного потенциала. Коррекционные мероприятия имеют целью добиться полной коррекции или стабилизации деформации в кратчайшие сроки за счет максимальной реализации генетического потенциала к укреплению мышц. У девочек – особый акцент на упражнения для мышц спины, у мальчиков – для мышц брюшного пресса.

Профилактика сколиоза у детей с генотипом СС (группа высокого риска и менее благоприятного прогноза) предполагает максимально раннее начало, интенсивное и непрерывное

профилактическое воздействие; приоритет для включения в группу наибольшего риска для скрининга (особенно дети в возрасте 5-7 лет, наблюдение таких детей должно включать ежегодные, а при появлении первых признаков – полугодовые осмотры ортопеда с обязательной компьютерно-оптической топографией (КОМОТ)), возможно назначение превентивной лечебной физкультуры (ЛФК) еще до появления признаков сколиоза с акцентом на формирование мышечного корсета до начала пубертатного скачка роста; контроль образа жизни: исключение асимметричных нагрузок, организация рабочего места, правильное ношение ранца, контроль осанки, сбалансированное питание.

Оптимизация коррекционных мероприятий (при установленном диагнозе ИС II-III ст.) у детей с генотипом СС имеет целью не допустить прогрессирования, так как потенциал к спонтанной коррекции и выраженному положительному ответу на стандартное лечение ограничен и предполагает следующие меры. Во-первых, интенсификация ЛФК (программы должны быть более длительными и частыми с упором на силовые и статодинамические упражнения для компенсации изначально более слабого ответа мышц на нагрузку). Во-вторых, рассмотрение вопроса о назначении корсета при меньших углах деформации, чем у носителей аллеля А, так как естественный прогноз течения болезни менее благоприятен. В-третьих, мультидисциплинарный контроль (постоянный мониторинг у ортопеда, инструктора ЛФК, при необходимости – консультация физиотерапевта для применения дополнительных методов, таких как миостимуляция, биофидбэк-терапия).

Таким образом, внедрение генотипирования по полиморфизму rs1107946 гена *COL1A1* в клиническую практику открывает путь к персонализации профилактики и консервативного лечения ИС, позволяя оптимизировать распределение ресурсов и повысить эффективность корректирующих мероприятий.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Генетическая оценка рисков развития нарушений осанки у детей и подростков для создания здоровьесберегающей образовательной среды» №ГР20211257 при финансовой поддержке Министерства образования Республики Беларусь.

Sources of funding. *The work was carried out as part of the research project “Risks genetic evaluation of posture disorders in children and adolescents for creation health-saving educational environment”.*

Литература

1. Validation of DNA-based prognostic testing to predict spinal curve progression in adolescent idiopathic scoliosis / K. Ward, J. W. Ogilvie, M. V. Singleton [et al.] // *Spine*. 2010 Dec. Vol. 35, № 25. P. E1455–E1464. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181ed2de1
2. A polygenic burden of rare variants across extracellular matrix genes among individuals with adolescent idiopathic scoliosis / G. Haller, D. Alvarado, K. McCall [et al.] // *Human molecular genetics*. 2016 Jan. Vol. 25, № 1. P. 202–209. DOI: 10.1093/hmg/ddv463
3. Association of COL1A1 rs1800012 polymorphism with musculoskeletal degenerative diseases: A meta-analysis / B. Zhong, D. Huang, K. Ma [et al.] // *Oncotarget*. 2017 Sep. Vol. 8, № 43. P. 75488–75499. DOI: 10.18632/oncotarget.20797
4. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene / S. F. Grant, D. M. Reid, G. Blake [et al.] // *Nature genetics*. 1996 Oct. Vol. 14, № 2. P. 203–205. DOI: 10.1038/ng1096-203
5. 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, H. Burger, Q. Huang [et al.] // *The New England journal of medicine*. 1998 Apr. Vol. 338, № 15. P. 1016–1021. DOI: 10.1056/NEJM199804093381502
6. COL1A1 regulates the apoptosis of embryonic stem cells by mediating the PITX1/TBX4 signaling / X. Du, X. Wu, L. Yu [et al.] // *Birth defects research*. 2024 Jan. Vol. 116, № 1. Art. e2277. DOI: 10.1002/bdr.2277
7. Variation in extracellular matrix genes is associated with weight regain after weight loss in a sex-specific manner / N. J. T. Roumans, R. G. Vink, M. Gielen [et al.] // *Genes and nutrition*. 2015 Nov. Vol. 10, № 6. P. 56. DOI: 10.1007/s12263-015-0506-y
8. Изучение молекулярно-генетических основ развития постменопаузального остеопороза в Волго-Уральском регионе / Р. И. Хусаинова, Л. И. Селезнева, Р. Р. Валиев, Э. К. Хуснутдинова // *Медицинская генетика*. 2009. Т. 8, № 8. С. 12–19.
9. Исследование полиморфизмов генов COL1A1 и VDR у детей со сколиозом / С. В. Виссарионов, В. И. Ларионова, И. В. Казарян [и др.] // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2017. Т. 5, № 1. С. 5–12.
10. Белая, Е. В. Комбинированное влияние полиморфных вариантов генов COL1A1 и LCT на риск развития сколиоза у детей и подростков / Е. В. Белая // *Весті БДПУ. Серія 3, Фізика. Математика. Інфарматика. Біологія. Географія*. 2025. Т. 123, № 1. С. 12–17.
11. Государственное учреждение образования «Санаторная школа-интернат № 9 г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани»: [сайт]. Минск, 2011–2025. URL: <http://schi9.minsk.edu.by> (дата обращения: 13.11.2025).
12. Кашин, А. Д. Сколиоз и нарушение осанки: лечебная физкультура в системе медицинской реабилитации: учеб.-метод. пособие для врачей и инструкторов лечеб. физкультуры / А. Д. Кашин. 2-е изд. Минск: НМ Центр, 2000. 240 с.
13. The Impact of Selected COL1A1 and COL1A2 Gene Polymorphisms on Bone Mineral Density and the Risk of Metabolic Diseases in Postmenopausal Women / E. Cichocka, S. B. Górczyńska-Kosiorz, P. Niemiec [et al.] // *International journal of molecular sciences*. 2025 May. Vol. 26, № 11. Art. 4981. DOI: 10.3390/ijms26114981

Поступила 20.10.2025 г.

Принята в печать 10.12.2025 г.

References

1. Ward K, Ogilvie JW, Singleton MV, Chettier R, Engler G, Nelson LM. Validation of DNA-based prognostic testing to predict spinal curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2010 Dec;35(25):E1455-E1464. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ed2de1
2. Haller G, Alvarado D, McCall K, Yang P, Cruchaga C, Harms M, et al. A polygenic burden of rare variants across extracellular matrix genes among individuals with adolescent idiopathic scoliosis. *Human Molecular Genetics*. 2016 Jan;25(1):202-209. doi: 10.1093/hmg/ddv463
3. Zhong B, Huang D, Ma K, Deng X, Shi D, Wu F, et al. Association of COL1A1 rs1800012 polymorphism with musculoskeletal degenerative diseases: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Sep;8(43):75488-75499. doi: 10.18632/oncotarget.20797
4. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nature Genetics*. 1996 Oct;14(2):203-205. doi: 10.1038/ng1096-203
5. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, et al. Relation of alleles of the collagen type I alpha 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*. 1998 Apr;338(15):1016-1021. doi: 10.1056/NEJM199804093381502
6. Du X, Wu X, Yu L, Min W, Chen G, Liu F, et al. COL1A1 regulates the apoptosis of embryonic stem cells by mediating the PITX1/TBX4 signaling. *Birth Defects Research*. 2024 Jan;116(1):e2277. doi: 10.1002/bdr.2277
7. Roumans NJT, Vink RG, Gielen M, Zeegers MP, Holst C, Wang P, et al. Variation in extracellular matrix genes is associated with weight regain after weight loss in a sex-specific manner. *Genes and Nutrition*. 2015 Nov;10(6):56. doi: 10.1007/s12263-015-0506-y
8. Khusainova RI, Selezneva LI, Valiev RR, Khusnutdinova EK. Study of molecular-genetic basis of development of postmenopausal osteoporosis in the Volgo-Ural region. *Meditinskaya Genetika*. 2009;8(8):12-19. (In Russ.).
9. Vissarionov SV, Larionova VI, Kazaryan IV, Filippova AN, Kostik MM, Voytovich AN, i dr. Investigation of polymorphisms of COL1A1 and VDR genes in children with scoliosis. *Ortopediya Travmatologiya i Vosstanovitel'naya Khirurgiya Detskogo Vozrasta*. 2017;5(1):5-12. (In Russ.).
10. Belaya EV. Combined effects of COL1A1 and LCT polymorphic variants on scoliosis risk in children and adolescents. *Vesti BDU Serya 3, Fizika Matematyka Infarmatika Biyologiya Geografiya*. 2025;123(1):12-17.
11. State educational institution «Sanatorium-boarding school

- 9 g. Minsk for children with diseases of the musculoskeletal system and connective tissue»: [sait]. Minsk, RB; 2011–2025. URL: <http://schi9.minsk.edu.by> [Accessed 06th November 2025]. (In Russ.).
12. Kashin AD. Scoliosis and posture disorders: therapeutic physical education in the medical rehabilitation system: ucheb-metod posobie dlya vrachei i instruktorov lecheb fizkul'tury. 2-e izd. Minsk, RB: NM Tsentr; 2000. 240 p.
13. Cichocka E, Górczyńska-Kosiorz SB, Niemiec P, Trautsolt W, Gumprecht J. The Impact of Selected COL1A1 and COL1A2 Gene Polymorphisms on Bone Mineral Density and the Risk of Metabolic Diseases in Postmenopausal Women. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 May;26(11):4981. doi: 10.3390/ijms26114981

Submitted 20.10.2025

Accepted 10.12.2025

Сведения об авторах:

Белая Елена Валентиновна – д.б.н., доцент, профессор кафедры географии и экологии человека, УО «Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка», <https://orcid.org/0000-0003-1786-0341>, e-mail: kolyuchka005@rambler.ru;

Г.Л. Козорез – врач-травматолог-ортопед, зав. отделением для оказания медицинской помощи, УЗ «17-я городская детская клиническая поликлиника»;

И.В. Призван – учитель физической культуры, инструктор по ЛФК, ГУО «Санаторная школа-интернат №9 г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани»;

Н.Г. Соловьева – зав. кафедрой медико-биологических основ физического воспитания, УО «Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка», <https://orcid.org/0009-0001-6627-5854>;

В.И. Тихонова – старший преподаватель кафедры медико-биологических основ физического воспитания, УО «Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка», <https://orcid.org/0009-0003-7544-1716>;

О.И. Шалак – магистрант, УО «Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка»;

А.И. Климович – учитель химии и биологии, ГУО «Средняя школа № 226 г. Минска».

Information about authors:

Elena V. Belaya – Doctor of Biological Sciences, associate professor, Professor of the Chair of Geography and Human Ecology, Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, <https://orcid.org/0000-0003-1786-0341>, e-mail: kolyuchka005@rambler.ru;

G.L. Kozorez – traumatologist-orthopedist, head of the Department of Medical Care, 17th City Children's Clinical Polyclinic;

I.V. Pryzvan – teacher of physical education, instructor in exercise therapy, Sanatorium Boarding School No. 9 of Minsk for Children with Diseases of the Musculoskeletal System and Connective Tissue;

N.G. Solovyeva – head of the Chair of Biomedical Basics of Physical Education, Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, <https://orcid.org/0009-0001-6627-5854>;

V.I. Tikhonova – senior lecturer of the Chair of Biomedical Basics of Physical Education, Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, <https://orcid.org/0009-0003-7544-1716>;

O.I. Shalak – applicant for a Master's degree, Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank;

A.I. Klimovich – chemistry and biology teacher, Secondary School No. 226 of Minsk.