

Поліморфізм +1245G/T гена *COL1A1* у дітей із дефіцитом гормону росту

М.О. Ризничук¹, Д.А. Кваченюк²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ;
e-mail: ryznichuk.mariana@gmail.com

Серед значної кількості існуючих поліморфізмів гена COL1A1 найбільш вивченим є поліморфізм у сайті ініціації транскрипції SpI (+1245G/T rs 1800012), а гетерозиготний поліморфізм гена COL1A1 визначає ступінь зниження мінеральної щільності кісток. Метою нашого дослідження було вивчення поліморфізму +1245G/T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту (ГР) методом полімеразної ланцюгової реакції. Проведено генетичне дослідження 28 дітей (21 хлопчик, 7 дівчат) із недостатністю ГР. Вік дітей сягав $10,86 \pm 3,15$ років, відставання у зрості $-2,34 (\pm 0,85)$ SDS. На момент обстеження діти знаходились у стані еутиреозу. У них визначали поліморфізм гена COL1A1, а саме +1245G/T (rs1800012). У групі хворих із недостатністю ГР частка генотипу TG у 1,4 рази вища порівняно з контролем. Наявність гомозиготного генотипу TT та GG може бути протективним щодо дефіциту ГР (OR = 0,38, 95%ДІ 0,08–1,79; P = 0,22 та OR = 0,99, 95%ДІ 0,40–2,18; P = 0,88 відповідно). Співвідношення частот алелів у дітей із дефіцитом ГР (pT = 0,268, qC = 0,732) суттєво відрізняється від 1:1, що свідчить про їх порушення, можливо, внаслідок малої вибірки. Частоти алелів у пацієнтів із недостатністю ГР практично не відрізнялися від контрольної, розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Головним алелем у контрольній групі є G (pT = 0,693), як і в групі з недостатністю ГР (pT = 0,732). Таким чином, у дітей із дефіцитом ГР носійство алелі G поліморфного локусу +1245G/T (rs1800012) гена COL1A1 переважає, що може бути передумовою до розвитку цієї патології.

Ключові слова: дефіцит гормону росту; діти; поліморфізм rs1800012 (+1245G/T) гена COL1A1.

ВСТУП

Низькорослість вимагає детального обстеження дитини для визначення причини захворювання. Коли виключені такі захворювання, як генетична низькорослість, конституційна затримка росту та статевого дозрівання, гіпотиреоз, синдром Тернера та хронічні соматичні захворювання, неминуче виникає питання про дефіцит ГР. Поширеність дефіциту ГР оцінюється приблизно від 1:4000 до 1:10000 [1, 2].

Зниження мінеральної щільності кісток у пацієнтів з дефіцитом ГР вказує на ключову роль цього гормону в зміні кісткової маси та щільності кісткової тканини [3, 4]. Відомо, що вісь ГР/інсуліноподібний чинник росту 1 (ГР/ІПЧР-1) переважно бере участь у досяг-

ненні остаточного росту в дитинстві, а власне ГР є основним у досягненні та підтримці пікової кісткової маси у молодих людей, навіть при закритих зонах росту [5]. ГР та ІПЧР-1 є важливими регуляторами розвитку та підтримки скелета людини у всі вікові періоди [6–8]. ГР стимулює експресію ІПЧР-1 у печінці, який секретується у кровообіг і посилює вироблення у тканинах паракринного ІПЧР-1, що діє локально. ГР та ІПЧР-1 регулюють гомеостаз кісток. ГР стимулює дозрівання, проліферацію та диференціювання хондроцитів та остеобластів. Активація хондроцитів у епіфізарних зонах росту в дітей призводить до лінійного росту кісток, тоді як стимульована активність остеобластів збільшує кісткоутворення [9].

Активована соматотропна вісь збільшує кісткоутворення та резорбцію, що призводить до активації метаболізму та ремоделювання кісткової тканини, при цьому кісткоутворення переважає над резорбцією [2, 10, 11]. Зрештою дія ГР спричинює збільшення лінійного росту кісток, ущільнення кісткової тканини та збереження пікової кісткової маси.

Дефіцит ГР може сприяти порушенню росту в дітей та завадити молодим людям досягти пікової кісткової маси. Внаслідок зниження кісткоутворення та втрати мінеральної щільності кісток розвивається остеопороз. Таким чином, у пацієнтів із дефіцитом ГР підвищується ламкість кісток. Клінічні дослідження показали, що поширеність переломів у дорослих з дефіцитом ГР у 2–7,4 раза вища порівняно з контрольною групою того самого віку [9]. Значну роль у виникненні порушень сполучної та кісткової тканини відіграють генетичні фактори. Ген *COL1A1* охоплює 18 кБ ДНК, кодований 52 екзонами, розташований на хромосомі 17 (17q21.33) [12]. Цей ген кодує ланцюги про- α -1 колагену типу 1, потрібна спіраль якого складається з двох ланцюгів α -1 та одного ланцюга α -2. Тип 1 – це колаген, що утворює фібрили, які містяться в більшості сполучних тканин, а також у великій кількості – в кістках, рогівці, дермі та сухожиллях [13, 14]. Мутації в цьому гені пов'язані з розвитком недосконалого остеогенезу типів I–IV, синдрому Елерса-Данлоса типу VIIA та класичного типу, хворобою Каффі та ідіопатичним остеопорозом [15, 16].

Метою нашого дослідження було вивчення поліморфізму +1245G/T гена *COL1A1* у дітей із дефіцитом гормону росту (ГР).

МЕТОДИКА

Проведено генетичне дослідження 28 дітей (21 хлопчик, 7 дівчат) із недостатністю ГР, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Дослід-

ження проводили відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964–2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила (протокол № 11 від 20.06.2024 р.).

Всі особи були проінформовані про наукове дослідження, на кожного хворого заповнювали анкету тематичного хворого, батьки, або опікуни та учасники дослідження, були проінформовані та дали письмову згоду на збір, аналіз та публікацію отриманих результатів.

За контрольну групу взято 96 практично здорових дітей аналогічного віку, які не мали кровного споріднення, із джерела літератури Erdem et al. [17].

Були враховані стать та вік пацієнта, антропометричні дані, вміст вітаміну D у крові (виключено літні місяці набору хворих), рентгенографічне дослідження кистей рук (визначення кісткового віку), вміст ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідином, інсуліном), вміст ІПЧР-1, концентрація у крові загального та іонізованого кальцію. Вік дітей, включених у дослідження, становив $10,86 \pm 3,15$ років, відставання у зрості – $-2,34 (\pm 0,85)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та вітаміну D упродовж 6 міс. Діти із дефіцитом ГР мали суттєве зниження вмісту ІПЧР-1 (від 22,83 до 93,04 нг/мл). Усі пацієнти, які проходили генетичне обстеження, належали до одної етнічної групи. Батьки обстежуваних дітей мали нормальний зріст, інші родичі не обстежувалися. Поліморфізми генів у батьків пробандів не досліджували.

Визначали поліморфізм гена *COL1A1*, а саме +1245G/T (rs1800012). Генотипу ДНК

для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи “Quick-DNATMUniversalKit” (“ZymoResearch”, США). Для вивчення поліморфних варіантів +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва «Metabion», Німеччина та комерційним набором Dream TaqGreen PCR MasterMix («ThermoScientific», США).

Поліморфний локус ампліфікували з використанням F – TAACTTCTGGACATTTGCGGACTTTTTGG як прямого і R – GTC-CAGCCCTCATCCTGGCC – зворотного праймерів.

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в ампліфікатор «Flex-CyclerBU» («Analytik Jena», Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США) із дотриманням температурних умов виробника.

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі («Clever Scientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію як барвника. Для оцінки молекулярної маси використовували маркер GeneRuler 50 bpDNALadder

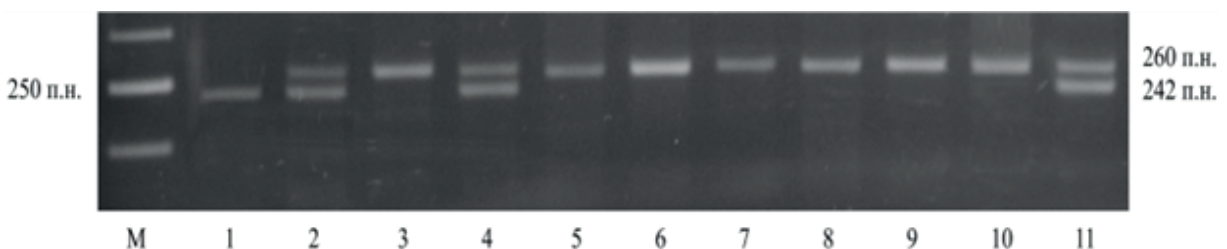
(«Thermo Scientific», США). Візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою системи для горизонтального електрофорезу (MultiSubMidi, «CleverScientificLtd») та здійснювали фотофіксацію (рисунок). Якщо після гідролітичного розщеплення ампліконів поліморфного варіанту +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* утворювались рестрикційні фрагменти з молекулярною масою 242 та 18 п.н. (останній не візуалізується), то це свідчило про генотип ТТ. Якщо під дією ендонуклеаз рестрикції фрагмент залишався незмінним (260 п.н.) – рееструвався генотип GG. Рестрикційні фрагменти ДНК з молекулярною масою 260 та 242 п.н., які спостерігалися одночасно, вказували на генотип GT (див. рисунок).

Оцінку відставання в зрості проводили за допомогою розрахунку SDS росту. SDS (standard deviation score, коефіцієнт стандартного відхилення) – інтегральний показник, що використовується для визначення відповідності індивідуального росту дитини референтним значенням для відповідного віку та статі. SDS росту показує скільки стандартних відхилень становить різниця між середнім арифметичним та виміряним значенням росту.

Розрахунок SDS здійснюється за формулою:

$$SDS \text{ росту} = (x - X) / SD,$$

де x - ріст дитини; X - середній ріст для такого хронологічного віку та статі; SD – стандартне відхилення росту для такого хронологічного віку та статі [18].



Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1*: М – маркер молекулярної маси, зразок 1 – генотип ТТ, зразки 2, 4, 11 – генотип GT, зразки 3, 5–10 – генотип GG

SDS = -2 відповідає 3-му перцентилію;
 SDS = 0 відповідає 50-му перцентилію;
 SDS = +2 відповідає 97-му перцентилію.

Ця методика відповідає Міжнародним британським стандартам (J.M. Tanner, H. Goldstein, R.H. Whitehouse, 1970).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel, а також непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі хворих із недостатністю ГР частка генотипу TG була у 1,4 раза вища, ніж у контролі, а з генотипом TT – у 2,35 раза менша, відсоткове співвідношення пацієнтів із генотипом GG практично не відрізнялося від здорових осіб (табл. 1). Наявність гете-

розиготного генотипу TG можливо підвищує ризик розвитку недостатності ГР, а наявність гомозиготного генотипу TT та GG можна вважати протекторними щодо цієї патології.

При аналізі алелей у пацієнтів із недостатністю ГР отримано такі результати: носійство алелі G поліморфного локусу +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* асоціюється з ризиком дефіциту ГР але не достовірно. Головним алелем у групі контролю є G, так само, і в групі з недостатністю ГР. Частота мінорного алеля T у пацієнтів майже не відрізняється від здорових осіб (табл. 2). Співвідношення частот алелів у дітей із дефіцитом ГР ($pT = 0,268$, $qG = 0,732$) суттєво відрізняється від 1:1, що свідчить про порушення такої в українській популяції, можливо внаслідок малої вибірки.

Частоти алелів у пацієнтів із недостатністю ГР практично не відрізнялися від контрольної, розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 3). У когорті

Таблиця 1. Розподіл генотипів у здорових дітей та в дітей із дефіцитом гормону росту

<i>COL1A1</i> +1245G/T (rs1800012)	Контроль n (%)	Пацієнти з дефіцитом гормону росту n (%)	OR (95% CI)	P
T/T	16 (16,7)	2 (7,1)	0,38 (0,08-1,79)	0,22
T/G	27 (28,1)	11 (39,3)	1,65 (0,68-3,98)	0,26
G/G	53 (55,2)	15 (53,6)	0,99 (0,40-2,18)	0,88

український дітей із дефіцитом ГР, як і у контрольній групі, переважали гетерозиготні носії TG.

Доведено, що генетичні поліморфізми гена ланцюга α -1 колагену типу I (*COL1A1*)

супроводжуються низькою мінеральною щільністю кісток та вищим ризиком переломів у дорослих та дітей [19,20]. Функціональна активність поліморфних генотипів пов'язана з підвищеною транскрипційною активністю

Таблиця 2. Частоти алелів T та G у дітей з дефіцитом гормону росту

Група	Алелі	Абсолютна кількість	Частота	OR (95% CI)	P
Контроль	T	59	0,307	–	–
	G	133	0,693		
Пацієнти з дефіцитом гормону росту	T	15	0,268	0,82 (0,42-1,61)	0,57
	G	41	0,732	1,21 (0,62-2,36)	0,57

Таблиця 3. Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга у пацієнтів з дефіцитом гормону росту для частот генотипів поліморфного локусу +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1*

Група пацієнтів	Генотип			χ^2
	TT	TG	GG	
Контроль				
наявний генотип*	16	27	53	
очікуваний генотип*	9,09 (9,44%)	40,87 (42,57%)	46,07 (47,98%)	$\chi^2 = 11,06$ P = 0,001
Дефіцит гормону росту				
наявний генотип	2	11	15	
очікуваний генотип	2,01 (7,17%)	10,98 (39,22%)	15,01 (53,6%)	$\chi^2 = 0,0001$ P = 0,99

та посиленням синтезом колагену, що призводить до дисбалансу нормального співвідношення ланцюгів α -1 та α -2 (2:1) колагену I типу та порушує мінералізацію кістки, а також відображається на процесах росту [21]. У нормі носії генотипу GG мають нормальне співвідношення ланцюгів α -1 та α -2 (від $1,99 \pm 0,07$ до 1,0 ум.од.) колагену I типу, але у гетерозиготних носіїв воно збільшене (від $2,36 \pm 0,10$ до 1,0 ум.од.). Надлишковий синтез α -1-ланцюгів призводить до утворення молекул колагену, які мають у складі три α -1-ланцюги – гетеротримери, для яких характерним є аномальне осадження неорганічних солей. У носіїв генотипу GT менше неорганічних і більше органічних компонентів кістки, що впливають на її міцність та мінералізацію [22]. Біопсія кістки показала, що вони мали нижчу мінералізацію та більшу гетерогенність порівняно з носіями GGSp1 *COL1A1*. Дослідження *in vitro* виявили низьку активність остеобластів у формуванні ділянок мінералізації кістки у носіїв GT, що також впливає на міцність кісток [23], і це показано в нашому дослідженні – у пацієнтів-носіїв гетерозиготного поліморфізму GT існує тенденція до підвищеного ризику розвитку дефіциту ГР.

У дослідженні Sainz і співавт. [24] мінералізацію та розмір хребців оцінювали у 109 мексиканських дівчат препубертатного віку. Виявлені зміни відповідали більшості

досліджень дорослих: дівчатка з генотипом GGSp1 *COL1A1* мали вищу мінеральну щільність кісток, ніж дівчатка-носії алелів T (GT та TT).

Встановлені нами асоціації генотипу GG поліморфізму Sp1 гена *COL1A1* зі зниженням, а генотипів GT – підвищенням ризику зниження мінеральної щільності кісток та із розвитком остеопорозу у дорослому віці узгоджуються з даними інших досліджень [25,26]. Хоча у більшості з них доведено, що за наявності гомозиготного носійства TT поліморфізму Sp1 гена *COL1A1* знижується мінеральна щільність кісток [27,28], ми визначили протективне його значення.

Доцільним є продовження дослідження в цьому напрямку, зважаючи на суттєві клінічні проблеми внаслідок порушення мінеральної щільності кісток.

ВИСНОВКИ

1. У дітей із дефіцитом ГР носійство алелі G поліморфного локусу +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* переважає, що може бути передумовою до розвитку даної патології.

2. Пацієнти з дефіцитом ГР, які є носіями алелі G поліморфного локусу +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1* або його гетерозиготного генотипу TG, можуть бути віднесені до групи підвищеного ризику зниження мінеральної щільності кісток.

Робота виконана в рамках дослідницької роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» на тему: «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора».

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

М.О. Ryznychuk¹, D.A. Kvachenyuk²

POLYMORPHISM +1245G/T OF THE COL1A1 GENE IN CHILDREN WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv;
e-mail: ryznychuk.mariana@gmail.com

Among a significant number of existing polymorphisms of the COL1A1 gene, the most studied is the polymorphism in the transcription initiation site SpI (+1245 G/T, rs1800012), and the heterozygous polymorphism of the COL1A1 gene determines the degree of bone mineral density reduction and, accordingly, linear bone growth. The +1245G/T polymorphism of the COL1A1 gene in children with growth hormone (GH) deficiency was investigated by polymerase chain reaction. A genetic study of 28 children (21 boys, 7 girls) with GH deficiency was performed. The age of the children was 10.86 ± 3.15 years, and the growth retardation was -2.34 (±0.85) SDS. At the time of the study, the children were in a state of euthyroidism. They had a polymorphism of the COL1A1 gene, namely +1245 G/T (rs1800012). In the group of patients with GH deficiency, the proportion of the T/G genotype was 1.4 times higher than in the controls. The presence of homozygous TT and GG genotypes can be protective against GH deficiency (OR = 0.38, 95%CI 0.08-1.79; P = 0.22 and OR = 0.99, 95%CI 0.40-2.18; P = 0.88, respectively). The ratio of allele frequencies in children with GH deficiency (pT = 0.268, qC = 0.732) was significantly different from 1:1, indicating a bias in the study group, possibly due to small sample size. The allele frequencies in patients with GH deficiency were practically indistinguishable from the control group, and the

distribution of genotypes corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium. The main allele in the control group was G (pT = 0.693), as well as in the group with GH deficiency (pT = 0.732). Thus, in children with GH deficiency, carrying the G allele of the polymorphic locus +1245G/T (rs1800012) of the COL1A1 gene prevails, which may be a prerequisite for the development of this pathology.

Key words: growth hormone deficiency; children; COL1A1 gene rs1800012 (+1245G/T) polymorphism.

REFERENCES

1. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes.* 2012; 19(1): 47-52.
2. Tritos NA. Focus on growth hormone deficiency and bone in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31(1): 49-57.
3. Capozzi A, Casa SD, Altieri B, Pontecorvi A. Low bone mineral density in a growth hormone deficient (GHD) adolescent. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013; 10(3): 203-5.
4. Capozzi A, Casa SD, Altieri B, Pontecorvi A. Low bone mineral density in a growth hormone deficient (GHD) adolescent. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013 Sep; 10(3):203-5.
5. Akirov A, Rudman Y, Fleseriu M. Hypopituitarism and bone disease: pathophysiology, diagnosis and treatment outcomes. *Pituitary.* 2024 May 6.
6. Lewiński A, Smyczyńska J, Stawerska R, Hilczer M, Stasiak M, Bednarczuk T, et al. National program of severe growth hormone deficiency treatment in adults and adolescents after completion of growth promoting therapy. *Endokrynol Pol.* 2018; 69(5): 468-524.
7. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocrinol Pract.* 2019; 25(11): 1191-232.
8. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(6):361-97.
9. Wydra A, Czajka-Oraniec I, Wydra J, Zgliczyński W. The influence of growth hormone deficiency on bone health and metabolisms. *Reumatologia.* 2023; 61(4): 239-47.
10. Huang YH, Wai YY, Van YH, Lo FS. Effect of growth hormone therapy on Taiwanese children with growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc.* 2012 Jul; 111(7):355-63.
11. Tritos NA, Klibanski A. Effects of growth hormone on bone. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016; 138: 193-211.
12. Oton-Gonzalez L, Mazziotto C, Iaquina MR, Mazzoni E,

- Nocini R, Trevisiol L, et al. Genetics and epigenetics of bone remodeling and metabolic bone diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 28;23(3):1500.
13. Yu KH, Tang J, Dai CQ, Yu Y, Hong JJ. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015; 14(3): 10991-8.
 14. Xie P, Liu B, Zhang L, Chen R, Yang B, Dong J, Rong L. Association of COL1A1 polymorphisms with osteoporosis: A meta-analysis of clinical studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): 14764-81.
 15. A Linjawi S, E Tork S, M Shaibah R. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turk J Med Sci.* 2016; 46(2): 414-23.
 16. Stepien-Slodkowska M, Ficek K, Zietek P, Kaczmarczyk M, Lubkowska W, Szark-Eckardt M, Cieszczyk P. Is the combination of COL1A1 gene polymorphisms a marker of injury risk? *J Sport Rehabil.* 2017; 26(3): 234-8.
 17. Erdem M, Tüfekçi Ö, Kızıldağ S, Yılmaz Ş, Kızmaçoğlu D, Eroğlu Filibeli B, Ören H. Investigation of the relationship between FokI and Col1A1 gene polymorphisms and development of treatment-related bone complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Haematol.* 2019; 36(1): 12-8.
 18. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 201706.
 19. Blades HZ, Arundel P, Carlino WA, Dalton A, Crook JS, Freeman JV, Bishop NJ. Collagen gene polymorphisms influence fracture risk and bone mass acquisition during childhood and adolescent growth. *Bone.* 2010; 47(5): 989-94.
 20. Langdahl BL, Ralston SH, Grant SF, Eriksen EF. An Sp1 binding site polymorphism in the COL1A1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(9): 1384-9.
 21. Jin H, van't Hof RJ, Albagha OM, Ralston SH. Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(15): 2729-38.
 22. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001; 107(7): 899-907.
 23. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, Mann V, Fratzl P, Klaushofer K, Aspden R, Ralston SH. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation in vitro and abnormal bone mineralization in vivo. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77(2): 113-8.
 24. Sainz J, Van Tornout JM, Sayre J, Kaufman F, Gilsanz V. Association of collagen type 1 alpha1 gene polymorphism with bone density in early childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(3): 853-5.
 25. Lien G, Selvaag AM, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K, Egeland T, Førre Ø. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 833-40.
 26. Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(3): 531-40.
 27. Stagi S, Cavalli L, Signorini C, Bertini F, Cerinic MM, Brandi ML, Falcini F. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: Longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(2): R83.
 28. d'Angelo DM, Di Donato G, Breda L, Chiarelli F. Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19(1): 28.

*Матеріал надійшов
до редакції 28.06.2024*