

## ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ COL1A1, VDR У ПАЦИЕНТОВ С КОСТНЫМИ КИСТАМИ

О. А. Квятковская<sup>1</sup>, В. С. Аносов<sup>2</sup>, О. В. Горчакова<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии,  
Минск, Беларусь

**Введение.** Доказана зависимость между снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением костного обмена и функционально неполноценными аллелями генов VDR и COL1A1. Учитывая особенности костной биодинамики и тот факт, что в период с 5 до 16 лет минеральная плотность костной ткани возрастает в 3 раза, что совпадает с возрастным периодом по выявлению костных кист у детей, изучение полиморфизма генов VDR и COL1A1 (которые главным образом регулируют костеобразование) у пациентов с костными кистами актуально на сегодняшний день.

**Цель.** Исследовать полиморфизм генов коллагена 1 типа (COL1A1), рецептора витамина Д (VDR) у детей с костными кистами, установить влияние генного фактора на возникновение данной патологии.

**Материал и методы.** За период с июня по декабрь 2021 г. у 27 пациентов с диагнозом костная киста исследован полиморфизм COL1A1, VDR. В качестве групп сравнения обследован 41 пациент с иной ортопедо-травматологической патологией. Генотипирование полиморфных аллелей генов VDR и COL1A1 производилось методом полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени».

**Результаты.** У пациентов с костными кистами частота встречаемости гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного GG была одинаковой – 37% для каждого, на генотип AA пришлось 26%. У детей из группы сравнения с одинаковой частотой встречались гетерозиготный генотип AG и гомозиготный AA – по 39%, генотип GG – по 22%. У пациентов с костными кистами частота встречаемости гомозиготного генотипа AA и гетерозиготного CA была одинаковой – 15% для каждого, на генотип CC пришлось 70%. У детей из группы сравнения гомозиготный генотип CC встречался в 70,5% случаев, гетерозиготный генотип CA – 27%, гомозиготный генотип AA – 2,5%.

**Выводы.** Установлено, что процент встречаемости мутантного гомозиготного типа для генов VDR и COL1A1 выше у пациентов с костными кистами. Существует определенная генетически детерминированная связь между возникновением костных кист и нарушением костеобразования и костной резорбции.

**Ключевые слова:** костная киста, ген, полиморфизм, коллаген, витамин Д.

**Для цитирования:** Квятковская, О. А. Встречаемость полиморфизма генов COL1A1, VDR у пациентов с костными кистами / О. А. Квятковская, В. С. Аносов, О. В. Горчакова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 1. С. 61-64. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-1-61-64>

### Введение

По данным литературы, костная киста (КК) представляет собой остеолитическое образование, возникающее преимущественно в детском возрасте (5-15 лет), занимает 3 место среди всех первичных костных образований. Существует ряд теорий возникновения КК, но ни одна из них не является общепринятой, что также отражается на результатах лечения [1-6]. При этом одна из теорий КК – генетическая, согласно которой первичный и/или предрасполагающий фактор в развитии патологического процесса – полиморфизм генов. Однако в современных литературных источниках встречается небольшое количество информации по данному вопросу. Преимущественно публикуются исследования относительно полиморфизма гена USP 6 (Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 6, карбоксил-концевая гидролаза убиквитина 6), который используется для дифференциальной диагностики первичной аневризальной КК со злокачественными новообразованиями, так как полиморфизм гена USP6 встречается у 70% первичных аневризальных КК, но не характерен для вторичных КК и новообразований костей.

Встречаются спорадические работы с указанием на возможный полиморфизм генов CDH11, CNBP, COL1A1, CTNBN1, EIF1, FOSL2, OMD, PAFAN1B1, RUNX2, SEC31A, SPARC, STAT3, THRAP3, USP9X, ZNF90, исследуемых методом секвенирования нового поколения у аневризальных КК и новообразований костей [7, 8].

Таким образом, учитывая особенности костной биодинамики и тот факт, что в период с 5 до 16 лет минеральная плотность костной ткани (МПКТ) возрастает в 3 раза, что совпадает с возрастным периодом по выявлению КК у детей, изучение полиморфизма генов VDR и COL1A1, которые главным образом регулируют костеобразование, а также доказана зависимость между снижением МПКТ, нарушением костного обмена и функционально неполноценными аллелями генов VDR и COL1A1 [9,10], у пациентов с КК актуально на сегодняшний день.

**Цель исследования** – исследовать полиморфизм генов коллагена 1 типа (COL1A1), рецептора витамина Д (VDR) у детей с КК, установить влияние генного фактора на возникновение данной патологии.

**Материал и методы**

Были обследованы дети, находившиеся на стационарном лечении в отделении травматологии и ортопедии УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». За период с июня по декабрь 2021 г. у 27 пациентов с диагнозом КК исследован полиморфизм COL1A1, VDR. В качестве групп сравнения (ГС) обследован 41 пациент с иной ортопедо-травматологической патологией. Из 27 детей с КК 17 были мужского пола (63%) и 10 – женского (37%). Средний возраст пациентов – 12 лет (12,1±0,9) (от 3 до 20 лет). Среди 41 пациента из ГС 12 (29%) были женского и 29 (71%) мужского пола. Средний возраст составил 12,5 года (12,5±0,4) (7-17 лет).

Все пациенты включены в исследование после получения информированного согласия родителей/законных представителей и ознакомлены с протоколом обследования.

Экстракция ДНК для генотипирования осуществлялась с помощью комплекта реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», НПК «Синтол» (Российская Федерация). Анализ и учет результатов проводился автоматически, по графической регистрации интенсивности флуоресцентного сигнала, отражающего наработку целевых продуктов амплификации. Генотипирование полиморфных аллелей гена VDR и COL1A1 производилось методом полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени». Статистический анализ данных выполнялся при помощи программ «STATISTICA 10» и «RStudio» (с языком «R» версии 4.0.1).

**Результаты и обсуждение**

Генотипы VDR: носитель аллеля А – генотип АА – гомозигота дикого типа, носитель аллеля А и G – генотип AG – гетерозигота, носитель аллеля G – генотип GG – гомозигота мутантного типа (мутация).

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму гена VDR среди всех обследованных пациентов (n=68) показал, что наиболее часто встречается гомозиготный генотип АА – 34% случаев, гетерозиготный генотип AG – 38%, а гомозиготный генотип GG – 28%.

У пациентов с КК частота встречаемости гетерозиготного генотипа AG и гомозиготного GG была одинаковая – 37% для каждого, на генотип АА пришлось 26%. У детей из ГС с одинаковой частотой встречались гетерозиготный генотип AG и гомозиготный АА – по 39%, генотип GG – по 22% (рис. 1).

Генотипы COL1A1: носитель аллеля С – генотип СС – гомозигота дикого типа, носитель аллеля С и А – генотип СА – гетерозигота, носитель аллеля А – генотип АА – гомозигота мутантного типа (мутация).

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму гена COL1A1 среди всех обследованных пациентов (n=68) показал, что наиболее часто встречается гомозиготный генотип СС – 71% случаев, гетерозиготный генотип СА – 22%, а гомозиготный генотип АА – 7%.

У пациентов с КК частота встречаемости гомозиготного генотипа АА и гетерозиготного СА была одинаковая – 15% для каждого, на генотип СС пришлось 70%. У детей из ГС гомозиготный генотип СС встречался в 70,5% случаев, гетерозиготный генотип СА – 27%, гомозиготный генотип АА – 2,5% (рис. 2).

С одной стороны, имеются данные об особенностях биодинамики костной ткани у детей, которые заключаются в сохранении баланса между образованием и разрушением кости с преобладанием процессов формирования и многократного увеличения МПКТ. С другой стороны, данный период (от 5 до 16 лет) совпадает с возрастом, когда наиболее часто возникают и выявляются КК у детей. Принимая во внимание то, что

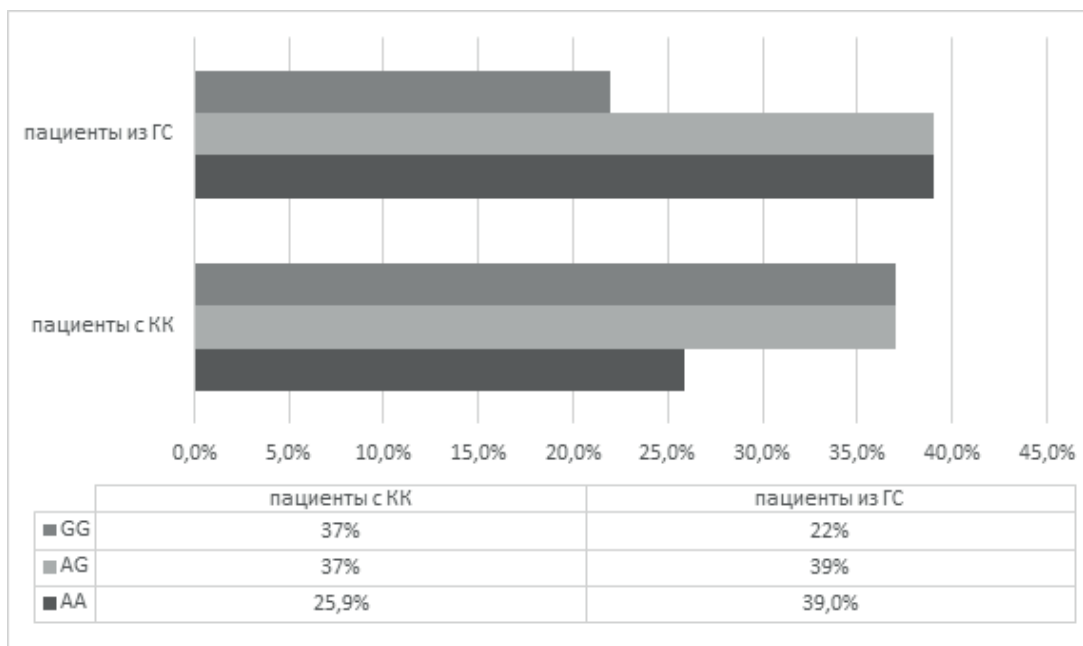


Рисунок 1. – Процентное распределение обследованных пациентов в зависимости от генотипа для VDR  
 Figure 1. – Percentage distribution of examined patients depending on the genotype for VDR

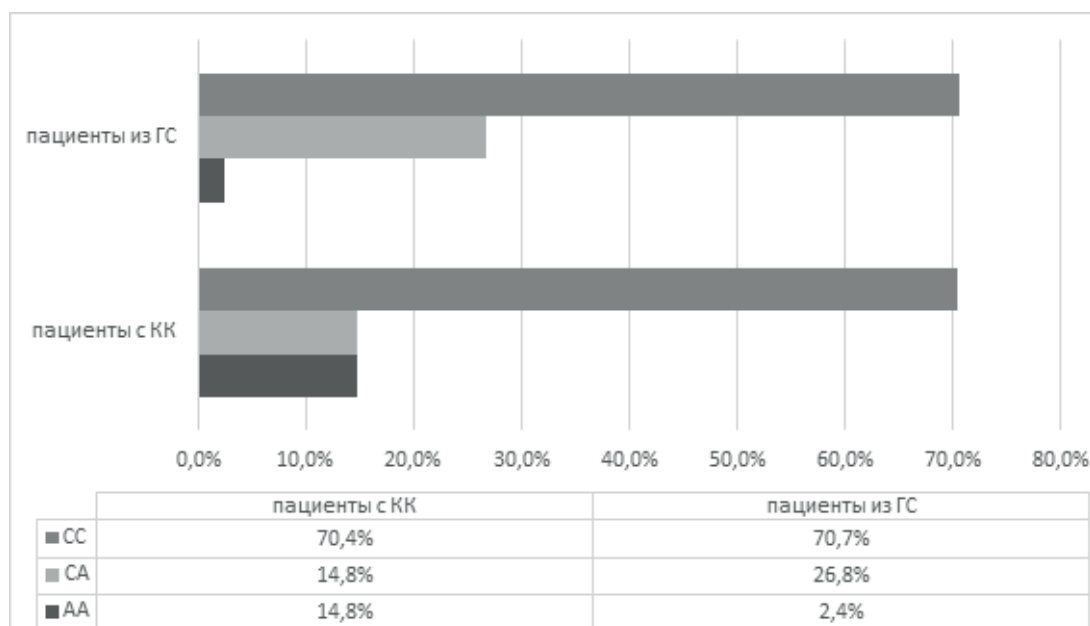


Рисунок 2. – Процентное распределение обследованных пациентов в зависимости от генотипа для COL1A1  
Figure 2. – Percentage distribution of examined patients depending on the genotype for COL1A1

у обследованных нами пациентов с КК частота встречаемости функционально неполноценных аллелей генов (полиморфизм) VDR и COL1A1 значительно выше, чем в популяции, можно предположить, что существует определенная генетически детерминированная связь между возникновением КК и нарушением костеобразования и костной резорбции. Полученная информация также служит подтверждением ранее выдвинутой теории о генетическом возникновении КК у детей. Учитывая тот факт, что в современных литературных источниках встречается небольшое количество информации по данному вопросу, а опубликованные исследования посвящены изучению полиморфизма иных генов, перспективным является дальнейшее изучение

полиморфизма генов костного образования и резорбции с целью понимания этиологии патологического процесса и улучшения результатов лечения детей с КК.

### Выводы

Установлено, что процент встречаемости мутантного гомозиготного типа для генов VDR и COL1A1 выше у пациентов с КК: мутация в гене VDR у пациентов с КК встречалась у 37% пациентов, у детей из группы сравнения – 22%, мутация в гене COL1A1 у пациентов с КК встречалась у 14,8% пациентов, в группе сравнения – 2,4%. Существует определенная генетически детерминированная связь между возникновением КК и нарушением костеобразования и костной резорбции.

### Литература

1. Hefti, F. Pediatric Orthopedics in Practice / F. Hefti. – Berlin : Springer, 2007. – 781 p.
2. Вердиев, Ф. В. Кисты костей у детей и подростков (обзор литературы) / Ф. В. Вердиев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 2. – С. 135-140. – edn: TMOEWD.
3. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children / ed. J. A. Herring. – 5th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2014. – 2479 p.
4. Canale, S. T. Campbell's Operative Orthopaedics / S. T. Canale, J. H. Beaty. – 12th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2013. – 4637 p.
5. Weinstein, S. L. Lovell and Winter's pediatric orthopedics / S. L. Weinstein, J. M. Flynn. – 7th ed. – Philadelphia : LWW, 2014. – 1960 p.
6. Хотим, О. А. Костные кисты у детей / О. А. Хотим, В. С. Аносов, Л. З. Сычевский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 654-660. – doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-654-660. – edn: VQTNHS.

7. Oliveira, A. M. USP6-induced neoplasms: the biologic spectrum of aneurysmal bone cyst and nodular fasciitis / A. M. Oliveira, M. M. Chau // Hum Pathol. – 2014. – Vol. 45, iss. 1. – P. 1-11. – doi: 10.1016/j.humpath.2013.03.005.
8. Warren, M. Gene fusions PAFAH1B1-USP6 and RUNX2-USP6 in aneurysmal bone cysts identified by next generation sequencing / M. Warren, X. Dongbin, L. Xia // Cancer Genet. – 2017. – Vol. 212-213. – P. 13-18. – doi: 10.1016/j.cancergen.2017.03.007.
9. Васильева, Т. Г. Ассоциация гена коллагена и рецептора витамина Д с остеопеническим синдромом при ювенильных артритах у детей / Т. Г. Васильева, Е. А. Кочеткова, Ф. Ф. Антоненко // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 41-44. – edn: KXOBZB.
10. Eisman, J. A. Genetic of osteoporosis / J. A. Eisman // Endocr Rev. – 1999. – Vol. 20, iss. 6. – P. 788-804. – doi: 10.1210/edrv.20.6.0384.

### References

1. Hefti F. Pediatric Orthopedics in Practice. Berlin: Springer; 2007. 781 p.

- Verdiyev FV. Bone cysts in children and adolescents (literature review). *Orthopedics, traumatology and prosthetics*. 2014;2:135-140. edn: TMOEWD. (Russian).
- Herring JA, editor. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. 2479 p.
- Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. 4637 p.
- Weinstein SL, Flynn JM. Lovell and Winter's pediatric orthopedics. 7th ed. Philadelphia: LWW; 2014. 1960 p.
- Khotim OA, Anosov VS, Sychevskiy LZ. Use of laser in medicine, potential of using laser irradiation in traumatology and orthopedics. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(6):654-660. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-654-660. edn: VQTNHS. (Russian).
- Oliveira AM, Chou MM. USP6-induced neoplasms: the biologic spectrum of aneurysmal bone cyst and nodular fasciitis. *Hum Pathol*. 2014;45(1):1-11. doi: 10.1016/j.humpath.2013.03.005.
- Warren M, Xu D, Li X. Gene fusions PAFAH1B1-USP6 and RUNX2-USP6 in aneurysmal bone cysts identified by next generation sequencing. *Cancer Genet*. 2017;212-213:13-18. doi: 10.1016/j.cancergen.2017.03.007.
- Vasileva TG, Kochetkova EA, Antonenko FF. Association of collagen gene and gene of vitamin d receptor with osteopenic syndrome development in children with rheumatoid arthritis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2008;87(5):41-44. edn: KXOBZB. (Russian).
- Eisman JA. Genetic of osteoporosis. *Endocr Rev*. 1999;20(6):788-804. doi: 10.1210/edrv.20.6.0384.

## POLYMORPHISM OF COL1A1, VDR GENES IN PATIENTS WITH BONE CYSTS

O. A. Kvyatkovskaya<sup>1</sup>, V. S. Anosov<sup>2</sup>, O. V. Gorchakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus

**Background.** The relationship between the decrease in bone mineral density, a violation of bone metabolism and functionally defective alleles of the VDR and SOL1A1 genes was proved. Taking into account the peculiarities of bone biodynamics and the fact that in the period from 5 to 16 years, the bone mineral density increases by 3 times, which coincides with the age period for the detection of bone cysts in children, the study of polymorphism of the VDR and COL1A1 genes (which mainly regulate bone formation) in patients with bone cysts is relevant today.

**Aim.** To investigate the polymorphism of collagen type 1 (COL1A1), vitamin D receptor (VDR) genes in children with bone cysts, to establish the influence of the gene factor on the development of this pathology.

**Material and methods.** During the period from June to December 2021, the polymorphism COL1A1, VDR was studied in 27 patients diagnosed with bone cysts. 41 patients with other orthopedic and traumatological pathology were examined as comparison groups. Genotyping of polymorphic alleles of the VDR and COL1A1 gene was performed by "real time" polymerase chain reaction.

**Results.** In patients with bone cysts, the frequency of heterozygous genotype AG and homozygous GG was the same – 37% for each, the AA genotype accounted for 26%. In children from the comparison group, heterozygous genotype AG and homozygous AA were found with the same frequency – 39% each, genotype GG – 22% each. In patients with bone cysts, the frequency of homozygous genotype AA and heterozygous CA was the same – 15% for each, the CC genotype accounted for 70%. In children from the comparison group, homozygous genotype CC was found in 70.5% of cases, heterozygous genotype CA – 27%, homozygous genotype AA – 2.5%.

**Conclusions.** It was found that the percentage of mutant homozygous type for the VDR and COL1A1 genes is higher in patients with bone cysts. There is a certain genetically determined relationship between bone cysts and a violation of bone formation and bone resorption.

**Keywords:** bone cyst, gene, polymorphism, collagen, vitamin D.

**For citation:** Kvyatkovskaya OA, Anosov VS, Gorchakova OV. Ultrastructural changes in the dura mater after cranioplasty. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(1):61-64. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-1-61-64>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Квятковская Ольга Анатольевна / Kvyatkovskaya Olga, e-mail: olgasergey89@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8973-6879

Аносов Виктор Сергеевич / Anosov Viktor, ORCID: 0000-0002-7835-3231

Горчакова Ольга Владимировна / Gorchakova Olga, ORCID: 0000-0001-9998-4350

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 20.09.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.01.2024