

АССОЦИИИ ТРЕХ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ: TGF β 1, IGF I И IGF II С ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ИДИОПАТИЧЕСКИМ СКОЛИОЗОМ, А ТАКЖЕ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ И ТЕМПАМИ СКЕЛЕТНОГО СОЗРЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

В.А. Спицын¹, М.П.Райгородская², И.И. Рыжков³, В.П. Чтецов², М.А. Негашева²

¹ Федеральное государственное бюджетное предприятие «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

² Кафедра антропологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

³ Детская городская больница № 19 им. Т.С. Зацепина, Москва

Исследован полиморфизм по трем генетическим системам: трансформирующего фактора роста (TGF β 1), инсулиноподобного фактора роста I (IGF I) и инсулиноподобного фактора роста (IGF II) у 600 детей и подростков (300 условно здоровых и 300 больных идиопатическим сколиозом). При сравнении на однородность / гетерогенность различий между всей совокупностью больных сколиозом и соответствующим контролем статистически значимые различия отмечались как по генотипам, так и по аллелям системы трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF β 1) ($\chi^2 = 19.99$ и $\chi^2 = 16.04$ соответственно). Выявлены половые различия в частотах распределения генотипов локуса IGFII +3123. При сопоставлении частот встречаемости генотипов и аллелей IGFII +3123 в когортах больных идиопатическим сколиозом и условно здоровых девочек была установлена связь с высоким уровнем достоверности: в подгруппе больных генотип AA встречается достоверно реже, чем среди условно здоровых. Для полиморфизма этого гена установлены ассоциации с типами телосложения у мальчиков. Различия между частотами генотипов в группах мальчиков с астеническим и нормостеническим телосложением оказались статистически достоверными при величине $\chi^2 = 6.81$ при d.f.=2 и $P < 0.05$.

Ключевые слова: гены факторов роста, полиморфизм, тип телосложения, идиопатический сколиоз

Введение

В работах ряда исследователей показана высокая степень наследуемости некоторых морфофункциональных особенностей человека [Макаров и др., 2007; Ahituv et al., 2007; Ester et al., 2009; Hotta et al., 2009; Kostek et al., 2010; Lopez-Alacron et al., 2007; Sayer et al., 2002; Wang et al., 2006; Yang et al., 2009].

Данные, полученные на стыке молекулярной генетики, морфологии человека и медицины позволяют идентифицировать генетическую основу отдельных морфологических и функциональных характеристик человека [Спицын и др., 2009]. К сожалению, из литературных источников почти не известна информация о влиянии генетических

факторов на показатели конституциональных типов соматического развития в целом.

Цель данной работы состояла в изучении ассоциаций трех полиморфных генетических систем TGF, IGF I и IGF II с особенностями телосложения, темпами скелетного созревания, а также с заболеваемостью идиопатическим сколиозом.

Трансформирующий фактор роста, бета-1 (TGF β 1)

TGF β 1 является многофункциональным пептидом, который контролирует пролиферацию, дифференциацию и другие функции для многих ти-

пов клеток. TGF β действует синергически с TGF α , индуцируя процессы трансформации. Он также действует в качестве негативного аутокринного ростового фактора. Нарушение регуляции активации TGF β может приводить к апоптозу. Множество типов клеток синтезируют TGF β и почти все из них обладают рецепторами для этого пептида. TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3 функционируют через те же системы сигнальных рецепторов. Исходный фактор TGF β 1 содержит 7 экзонов и весьма значительное число интронов. Фуджи с соавт. [Fujii et al., 1985] картировали TGF β на хромосоме 19 человека в области 19q13.1-q13.3. Носители определенных генотипов TGF β имеют предрасположенность к развитию ряда мультифакториальных болезней, патологических состояний связанных с дефектом опорно-двигательного аппарата [URL: <http://omim.org/entry/190180> (дата обращения 23.05.2012)].

Инсулиноподобные факторы роста (insulin-like growth factors, IGF)

Соматомедины или инсулиноподобные факторы роста (IGFs) принадлежат к сложному семейству пептидов, которые играют важную роль в росте и развитии млекопитающих. Они образуются под влиянием соматотропного гормона в печени и других тканях. Описано два типа IGF: инсулиноподобный фактор I (IGF-I – соматомедин C) и инсулиноподобный фактор роста II (IGF-II – соматомедин A). Последовательность IGF-I состоит из 70 аминокислот, кодируется геном *IGF-I*, который локализован в 12q22-q24.1 хромосоме. Ген *IGF-I* состоит из 90 000 пар оснований и содержит 6 экзонов, разделенных пятью интронами [Rotwein, 1986].

Ген *IGF-II* локализован в 11p15.5 хромосоме. Одноцепочечная аминокислотная последовательность IGF-II на 47% гомологична инсулину, а на 31% – релаксину. Основные функции IGF-II совпадают с IGF-I: регулирование активности гормона роста, стимуляция активности инсулина, участие в росте и развитии в процессе онтогенеза [Bachner-Melman et al., 2005]. В постэмбриональном периоде основное значение в регуляции роста имеет IGF-I, так как способствует пролиферации клеток хрящевой и костной тканей. Полагается, что уровень циркулирующего IGF-I на 40–60% предопределен генетически [Canzian et al., 2006]. Инсулиноподобные факторы роста экспрессиру-

ются в основном в тканях опорно-двигательной системы. При этом уровень экспрессии обоих факторов в скелетных мышцах приблизительно одинаков; но в костной ткани преобладает IGF-I. В губчатой костной ткани IGF-I преимущественно экспрессируется в остеобластах, расположенных вокруг костных трабекул [Han et al., 2005]. В хрящевой ткани IGF-I регулирует пролиферацию и созревание хондроцитов, тормозит апоптоз, нарушая экспрессию специфических белков апоптоза *Bcl* и *Bax*, что позволяет формировать кости соответствующего размера и прочности [Wang et al., 2006]. В хрящевой ткани под влиянием инсулиноподобного фактора роста I увеличивается продукция хондроцитами компонентов внеклеточного матрикса – в первую очередь протеогликанов, а также коллагена II типа [Chua et al., 2004]. Под влиянием IGF-I в мышечной ткани повышается содержание белка, останавливается дегенерация и развивается гипертрофия, а также обеспечивается усвоение глюкозы как основного энергетического материала. Мышечная масса и сила напрямую коррелируют с уровнем IGF-I в плазме крови [Lopez-Alarcon et al., 2007]. Янг с соавт. обсуждают связь факторов IGF-1 с развитием сколиоза [Yang et al., 2009]. IGF-II участвует в метаболизме хряща, реализуя свое действие через фосфатидилинозитол-3-киназу и трансформирующий фактор роста β , а в качестве молекул-мишеней – агрекан и версикан [Hamamura et al., 2008]. Генетические вариации IGF-II ассоциируются с такими показателями, как телосложение, вес при рождении, сила сжатия кисти в среднем возрасте, а также с индексом массы тела [Sayer et al., 2002; Bachner-Melman et al., 2005]. Генетические варианты IGF-I могут у человека ассоциироваться с ожирением, а некоторые формы IGF-II оказываются связанными с нарушением чувствительности клеток к инсулину [Lopez-Alarcon et al., 2007].

Показано, что при рождении масса тела коррелирует с определенными генотипами полиморфизма в гене *IGF-II* +3123 G/A (rs680) [Kaku et al., 2007]. В подростковом возрасте длина тела ассоциирована с полиморфизмом rs680 таким образом, что гомозиготы GG оказываются достоверно более высокими [Dedoussis et al., 2010]. У взрослых мужчин-гомозигот GG отмечалась большая длина рук, а у женщин, гомозиготных GG, – большая длина рук и ног, а также большая масса свободного жира [Schrager et al., 2004]. Однако в последующей работе ассоциации индекса массы тела и полиморфизма IGF rs680 не нашли своего подтверждения [Heude et al., 2007].

Таблица 1. Половозрастная характеристика обследованного контингента

Возраст обследованных	Мальчики		Девочки	
	Условно здоровые	С идиопатическим сколиозом	Условно здоровые	С идиопатическим сколиозом
5 лет	0	2	1	1
6	0	2	4	3
7	4	1	10	5
8	6	4	12	4
9	7	7	10	6
10	10	8	16	7
11	11	9	10	12
12	8	6	13	20
13	13	11	22	18
14	18	29	21	28
15	21	22	17	24
16	17	22	11	18
17	19	19	9	7
18	6	1	4	3
19	0	1	0	0
Всего	140	144	160	156

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила выборка 300 неродственных детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет, родители которых русские, получавших лечение по поводу идиопатического сколиоза на базе детской городской больницы № 19 г. Москвы, а также 300 условно здоровых русских детей. Не наблюдалось статистически значимых различий между основной и контрольной группами по возрастно-половой принадлежности. В табл. 1 приведена численная характеристика обследованного контингента по полу и возрасту.

У детей с идиопатическим сколиозом были определены костный возраст по рентгеновскому снимку кисти и конституциональный тип по схеме Черноруцкого (астеническое / нормостеническое / гиперстеническое телосложение). Схема Черноруцкого применима в интервале изученных возрастов от 5 до 19 лет. Медико-статистические данные были предоставлены врачом-ортопедом, кандидатом медицинских наук И.И. Рыжковым.

Выделение ДНК из периферической венозной крови осуществлялось стандартным фенол-хлороформным методом с использованием протеиназы К. Дизайн олигонуклеотидов проводился с применением программного обеспечения Gene Runner 3.05 (Hastings Software-on-Hudson, NY). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась в объеме 15 мкл в стандартной реакционной смеси. Продукты рестрикции подвергали элек-

трофору в 2% агарозном геле в течение 20–25 минут с последующим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией в UV-свете.

Для статистической обработки полученных данных была использована программа Statistica 6.1. Проверка на достоверность различий частот встречаемости генотипов в исследуемых группах осуществлялась с помощью программы «Тест», разработанной В.Е. Дерябиным (1993) для проверки статистических гипотез.

В результате исследования был охарактеризован полиморфизм по трем генетическим системам: TGF β 1 509, IGF I 1245 и IGF II +3123.

Для каждого полиморфизма проводился поиск связей с заболеваемостью идиопатическим сколиозом, типами телосложения, определенными по схеме Черноруцкого (астеники / нормостеники / гиперстеники), и темпами скелетного развития. В данном случае были выделены 3 группы: с низкими, средними и опережающими темпами скелетного созревания в зависимости от соответствия биологического возраста паспортному. Деление выборок на 3 группы проведено следующим образом: отставание биологического возраста от паспортного на 2 и более лет считалось низкими темпами скелетного созревания; опережение биологического возраста по отношению к паспортному на 2 и более лет считалось опережающими темпами скелетного созревания. Темпы скелетного развития определялись только в группе больных идиопатическим сколиозом (для группы условно

Таблица 2. Распределение частот генотипов изученных систем в выборке детей больных сколиозом и в контрольной когорте

Локус	Генотип	Больные сколиозом			Контрольная группа		
		N _o	N _e	χ^2_{hw}	N _o	N _e	χ^2_{hw}
TGFβ1 509	CC	163	152.65	8.534	195	197.64	0.995
	CT	102	122.69		97	91.72	
	TT	35	24.65		8	10.64	
IGFI 1245	GG	168	169.50	0.216	183	177.81	2.797
	GA	115	112.00		96	106.26	
	AA	17	18.50		21	15.87	
IGFII +3123	GG	32	37.10	1.668	34	27.30	3.371
	GA	147	136.80		113	126.40	
	AA	121	126.10		153	146.30	

Таблица 3. Частоты аллелей изученных систем в выборке больных сколиозом и в контрольной группе

Локус	Аллель	Больные сколиозом	Контрольная группа
TGFβ1 509	TGFβ1 *C	0.7133±0.0185	0.8117±0.0160
	TGFβ1 *T	0.2867±0.0185	0.1883±0.0160
IGFI 1245	IGFI *G	0.7517±0.0176	0.7700±0.0172
	IGFI *A	0.2483±0.0176	0.2300±0.0172
IGFII +3123	IGFII *G	0.3517±0.0195	0.3017±0.0187
	IGFII *A	0.6483±0.0195	0.6983±0.0187

здоровых данных по скелетному возрасту не было). 134 мальчика и 143 девочки оказались с нормальными темпами скелетного созревания (их биологический возраст совпадает с паспортным возрастом ±1 год). С отстающими темпами скелетного созревания отмечено 10 мальчиков и 9 девочек. С опережающими темпами скелетного созревания девочек не было, а в группе мальчиков было 4 человека.

Из анализа литературных источников не были найдены данные о половых различиях по данным полиморфизмам. Принимая во внимание различное протекание ростовых процессов у мальчиков и девочек, в последующем были проанализированы половые различия в частотах распределения генотипов по каждому из полиморфизмов.

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены наблюдаемые и ожидаемые численности фенотипов по изученным генам TGFβ1 509, IGFI 1245 и IGFII +3123 в выборках детей, больных сколиозом, и в контроле. В когорте лиц, больных сколиозом, отмечено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга за счет возрастания пропорций обоих гомозиготных носителей TGFβ1 509 CC и TT и редукции численности гетерозигот CT. Аллельные частоты генов TGFβ1 509, IGFI 1245 и IGFII +3123 приведены в табл. 3. Следует подчеркнуть, что при сравнении на однородность / гетерогенность различий между всей совокупностью больных сколиозом и соответствующим контролем статистически значимые различия отмечались как по генотипам, так и по

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей локуса IGFI +3123 в подгруппах мальчиков и девочек

Генотипы	Группа мальчиков			Группа девочек		
	No	Ne	χ^2_{HW}	No	Ne	χ^2_{HW}
GG	26	24.26	0.250	40	40.41	0.010
GA	114	117.49		146	145.18	
AA	144	142.26		130	130.41	
Аллели	Различия между частотами аллелей в подгруппах мальчиков и девочек статистически достоверны при величине $\chi^2 = 5.80$ (d.f.=1 и P<0.05)					
IGFII*G	0.2923 ± 0.0191			0.3576 ± 0.0191		
IGFII*A	0.7077± 0.0191			0.6424 ± 0.0191		

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей локуса IGFI +3123 в подгруппах больных и условно здоровых девочек*

Генотипы	Группа больных девочек			Группа здоровых девочек		
	No	Ne	χ^2_{HW}	No	Ne	χ^2_{HW}
GG	21	25.85	2.5860	19	15.31	1.8600
AG	85	75.30		61	68.37	
AA	50	54.85		80	76.31	
Аллели	Группа больных девочек			Группа здоровых девочек		
IGFII*G	0.4071 ± 0.0278			0.3094± 0.0258		
IGFII*A	0.5929± 0.0278			0.6906 ± 0.0258		

Примечание. * – различия по частотам генотипов и частотам аллелей IGFI +3123 между группами больных и условно здоровых девочек оказались статистически достоверными при величинах $\chi^2 = 10.919$ при d.f.=2 и $P<0.05$ и $\chi^2 = 6.56$ при d.f.=1 и $P<0.05$ соответственно

аллелям системы трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF β 1) ($\chi^2 = 19.99$ и $\chi^2 = 16.04$ соответственно).

При анализе полиморфизма IGFI +3123 были обнаружены достоверные различия в аллельных частотах между подгруппами мальчиков и девочек (табл. 4). По остальным полиморфизмам изученных генов половых различий в аллельных частотах не выявлено. В связи с этим, дальнейший поиск связей полиморфизма гена IGFI +3123 с заболеваемостью идиопатическим сколиозом, а также с особенностями телосложения проводился для каждой подгруппы в отдельности.

При сопоставлении частот встречаемости генотипов и аллелей гена IGFI +3123 в когортах больных идиопатическим сколиозом и условно здоровых было показано, что в подгруппе маль-

чиков достоверные связи отсутствуют. Однако для девочек была выявлена связь с высоким уровнем достоверности: в подгруппе больных генотип AA статистически достоверно встречается реже, чем в подгруппе условно здоровых (табл. 5).

В группе мальчиков были выявлены ассоциации данного полиморфизма (гена IGFI +3123) с типом телосложения. В результате показано, что среди мальчиков с астеническим типом телосложения генотип AA встречается достоверно чаще, чем среди нормостеников (табл. 6). В одной из предшествующих наших работ с помощью канонического анализа также установлены достоверные связи ($p<0.05$) между инсерционно-делеционным полиморфизмом гена ACE с показателями физического развития в выборке мужчин. При этом субъекты с генотипом ACE II имеют тенден-

Таблица 6. Распределение частот генотипов и аллелей локуса IGFII +3123 в подгруппах мальчиков с различным типом телосложения

Генотипы	Подгруппа мальчиков с астеническим типом телосложения*			Подгруппа мальчиков с нормостеническим типом телосложения*		
	No	Ne	χ^2_{HW}	No	Ne	χ^2_{HW}
GG	5	3.50	1.1194	5	8.78	3.6300
GA	19	21.99		43	35.44	
AA	36	34.50		32	35.78	
Аллели						
IGFII*G	0.2417±0.0391			0.3313±0.0372		
IGFII*A	0.7583±0.0391			0.6687±0.0372		

Примечание. * – различия между частотами генотипов в группах мальчиков с астеническим и нормостеническим телосложением оказались статистически достоверными при величине $\chi^2 = 6.807$ при d.f.=2 и $P < 0.05$

цию к повышенному физическому развитию [Макаров и др., 2007]. Субъекты гиперстеники не были включены в анализ ввиду их небольшой численности. В подгруппе девочек достоверных связей между частотами изученных факторов и типами телосложения обнаружено не было.

На заключительном этапе были проанализированы ассоциации полиморфизмов изученных генов (TGF, IGF I и IGF II) с темпами скелетного созревания. Достоверных связей выявлено не было.

Заключение

При сравнении на однородность / гетерогенность различий между всей совокупностью больных сколиозом и соответствующим контролем статистически значимые различия отмечались как по частотам генотипов, так и по частотам аллелей системы трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF β 1) ($\chi^2 = 19,99$ и $\chi^2 = 16,04$ соответственно).

Выявлены половые различия в частотах распределения генотипов локуса IGFII +3123. При сопоставлении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма IGFII +3123 в когортах больных идиопатическим сколиозом и условно здоровых девочек была выявлена связь с высоким уровнем достоверности: в подгруппе больных генотип AA встречается достоверно реже, чем среди условно здоровых. Для полиморфизма это-

го гена установлены ассоциации с типами телосложения у мальчиков. Различия между частотами генотипов в группах мальчиков с астеническим и нормостеническим телосложением оказались статистически достоверными при величине $\chi^2 = 6.807$ при d.f.=2 и $P < 0.05$.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 12-06-00265 и РГНФ № 12-01-00063.

Библиография

- Макаров С.В., Негашева М.А., Мильготина А.Б., Пискорская И.В., Бычкова Л.С., Спицын В.А. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, альфа-актина-3 и антропометрические характеристики // Медицинская генетика, 2007. Т. 6. № 1. С. 43–47.
- Спицын В.А., Негашева М.А., Дукова И.В. Особенности вариации и топографии подкожного жира у юношей и девушек с различными генотипами аполипопротеина Е // Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. 2009. № 2. С. 75–80.
- Ahituv N., Kavaslar N., Schackwitz W. et al. Medical Sequencing at the Extremes of Human Body Mass and some morphological features // Amer. J. Hum. Genet., 2007. Vol. 80. P. 779–785.
- Bachner-Melman R., Zohar A.H., Nemanov L. et al. Association between the Insulin-Like Growth factor 2 Gene

- (IGF2) and scores on the Eating Attitudes Test in Nonclinical Subjects: A Family-Based Study // *Am. J. Psychiatry*, 2005. Vol. 162. P. 2256–2262.
- Canzian F., McKay J.D., Cleveland R.J. et al. Polymorphisms of genes coding for insulin-like growth factor I and its major binding proteins, circulating levels of IGF-I and IGFB-3 and breast cancer risk: results from the EPIC study // *British J. Cancer*, 2006. Vol. 94. P. 299–307.
- Chua K.H., Aminuddin B.S., Fuzina N.H. et al. Interaction between insulin-like growth factor-1 and other growth factors in serum depleted culture medium for human cartilage engineering // *The Medical J. Malaysia*, 2004. Vol. 59. Suppl. B. P. 7–8.
- Dedoussis G.V., Louzou E., Papoutsakis C. et al. Dairy intake associates with the IGF rs680 polymorphism to height variation in periadolescent children // *European J. Clinical Nutrition*, 2010. Vol. 64. P. 253–258.
- Ester W.A., van Meurs J.B., Arends N.J., Uitterlinden A.G., de Ridder M.A., Hokken-Koelega A.C. The –G1245A IGF1 polymorphism is related with small head size and less brain sparing in small for gestational age born children // *European J. Endocrinology*, 2009. Vol. 160 (4). P. 549–555.
- Fujii D.M., Brissenden J.E., Derynck R., Francke U. Transforming growth factor beta gene maps to human chromosome 19 (Abstract) // *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1985. Vol. 40. P. 632.
- Hamamura K., Zhang P., Yokota H. IGF2-driven P13 kinase and TGFβ signalling pathways in chondrogenesis // *Cell Biology International*, 2008. Vol. 32 (10). P. 1238–1246.
- Han J.-L., Liu J., Mu X.-S., Tang H.-M. Expression of insulin-like growth factor in the cancellous bone of lumbar spine in ovariectomized rats // *Chinese J. Clinical Endocrinology & Rehabilitation*, 2005. Vol. 9 (47). P. 112–113.
- Heude B., Ong K.K., Luben R. et al. Study of Association between Common Variation in the Insulin-Like Growth Factor 2 Gene and Indices of Obesity and Body Size in Middle-Aged Men and Women // *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. Vol. 92. N 7. P. 2734–2738.
- Hotta K., Nakamura M., Nakamura T. et al. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population // *J. Hum. Genet.*, 2009. Vol. 54. P. 727–731.
- Kaku K., Osada H., Seki K., Sekiya S. Insulin-like growth factor 2 (IGF2) and IGF2 receptor gene variants are associated with fetal growth // *Acta Paediatrica. International J. Paediatrics*, 2007. Vol. 96 (3). P. 363–367.
- Kim J.-J., Lee H.-I., Park T. et al. Identification of 15 loci influencing height in Korean population // *J. Hum. Genet.*, 2010. Vol. 55. P. 27–31.
- Kostek M.C., Devaney J.M., Gordish-Dressman H., Harris T.B., Thompson P.D., Clarkson P.M., Angelopoulos T.J., Gordon P.M., Moyna N.M., Pescatello L.S., Visich P.S., Zoeller R.F., Seip R.L., Garcia M., Li R., Zmuda J.M., Delmonico M.J., Kanaya A., Hoffman E.P. A polymorphism near IGF1 is associated with body composition and muscle function in women from the Health, Aging, and Body Composition Study // *European J. Applied Physiol.*, 2010. Vol. 110. N 2. P. 315–324.
- Lopez-Alarcon M., Hunter G.R., Gower B.A., Fernandez J.R. IGF-I Polymorphism is Associated with Lean Mass, Exercise Economy and Performance Among Premenopausal Women // *Arch. Med. Res.*, 2007. Vol. 38 (1). P. 56–63.
- Rankinen T., Bray M.S., Hagberg J.M. et al. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2005 Update Special report // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. DOI: Research of relationship between polymorphisms of growth factors genes.
- Sayer A.A., Syddall H., O'Dell S.D. et al. Polymorphism of the IGF2 gene, birth weight and grip strength in adult men // *Age Ageing*, 2002. Vol. 31. P. 468–470.
- Schrager M.A., Roth S.M., Ferrell R.E. et al. Insulin-like growth factor-2 genotype, fat-free mass, and muscle performance across the adult life span // *J. Applied Physiol.*, 2004. Vol. 97. N 6. P. 2176–2183.
- Sunders M.A., Good J.M., Lawrence E.C. et al. Human Adaptive Evolution at Myostatin (GDF8), as a Regulator of Muscle Growth // *Amer. J. Hum. Genet.*, 2006. Vol. 79. P. 1089–1097.
- Takeuchi F., Nabika T., Isono M. et al. Evaluation of genetic loci influencing adult height in the Japanese population // *J. Hum. Genet.*, 2009. Vol. 54. P. 749–752.
- Wang Y., Nishida S., Sakata T. et al. Insulin-like growth factor-1 is essential for embryonic bone development // *Endocrinology*, 2006. Vol. 147 (6). P. 1028–1030.
- Yang B.Y., Wu Z., Zhao T., Wang H., Zhao D., Zhang J., Wang Y., Ding Y., Qiu G. Adolescent Idiopathic Scoliosis and the Single-nucleotide Polymorphism of the Growth Hormone Receptor and IGF-1 Genes // *Orthopedics*, 2009. Vol. 32. P. 411.
- Yang T.-L., Xiong D.-H., Guo Y. et al. Comprehensive association analyses of IGF1, ESR2 and CYP17 genes with adult height in Caucasians // *European J. Hum. Genet.*, 2008. Vol. 16. P. 1380–1387.

Контактная информация:

Спицын Виктор Алексеевич. E-mail: ecolab@med-gen.ru;
Райгородская Мария Павловна. E-mail: ramashka90@mail.ru;
Чтецов Владимир Павлович. Тел. (495)939-43-17;
Негашева Марина Анатольевна. E-mail: negasheva@mail.ru;
Рыжков И.И. E-mail: ecolab@med-gen.ru.

ASSOCIATION OF THREE GENE POLYMORPHISMS (TGF B1, IGF I AND IGF II) WITH A CASE RATE AN IDIOPATHIC SCOLIOSIS, AND ALSO WITH BODY CONSTITUTION AND RATES OF SKELETAL MATURATION

V.A.Spitsyn¹, M.P. Raygorodskaya², I.I. Ryzhkov³, V.P. Chtetsov², M.A. Negasheva²

¹ Federal state budgetary institution «Research Centre for medical genetics» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Biological faculty of Moscow State University

³ Children's municipal Zatsepin's hospital N 19, Moscow

Polymorphisms on three genetic systems: transforming growth factor beta-1 (TGFβ1), insulin-like growth factor I (IGF I) and insulin-like growth factor II (IGFII) at 600 children and adolescents (is conditional healthy – 300 patients with idiopathic scoliosis) were investigated. Reliable differences were observed between all scoliosis patients totality and corresponding control group as compared with genotypes and alleles distributions of TGFβ1 ($\chi^2 = 19.99$ and $\chi^2 = 16.04$ accordingly). Sexual differences in genotypes distributions of IGFII +3123 locus were revealed. By comparison of occurrence genotypes and alleles of IGFII +3123 in cohorts sick the idiopathic scoliosis and is conditional healthy girls had been established connection with high level of reliability where in a subgroup of patients genotype AA meets autentically less often, than among is conditional healthy. We observed associations between habitus of studied boys and IGF II factors. Differences between IGF II genotypes in studied males groups with an asthenic and normosthenic constitution were observed ($\chi^2 = 6.81$; d.f.=2; $P<0.05$).

Keywords: growth factor genes, polymorphisms, idiopathic scoliosis, skeletal maturation