

Асоціація поліморфізму С4603Т гена COL11A1 із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта

Є. Г. Педаченко ^{1,A,F}, І. Г. Васильєва ^{1,A,E}, М. В. Хижняк ^{1,B,E}, О. С. Галанта ^{1,C,D},
Н. Г. Чопик ^{1,C}, О. І. Цюбко ^{1,B}, А. Б. Грязов ^{1,B}, О. С. Нехлопочин ^{1,B},
Т. А. Ксензов ^{2,E}, А. Б. Дмитренко ^{1,B}, Т. А. Макарова ^{1,B}

¹ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, ²КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – оцінити асоціацію поліморфізму С4603Т гена COL11A1 із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта в етнічних українців.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 97 (48 жінок і 49 чоловіків) осіб, які перебували на лікуванні з приводу грижі шийного або поперекового відділу хребта. Група порівняння – 60 (30 чоловіків і 30 жінок) осіб, які не мали в анамнезі больового синдрому у спині. Вік пацієнтів становив 34,49 ± 6,75 року, осіб групи порівняння – 35,00 ± 6,51 року. Всім учасникам дослідження виконали магнітно-резонансну томографію в Т2-зваженому режимі. Однонуклеотидний поліморфізм С4603Т (rs1676486) гена COL11A1 типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. У роботі використовували набір Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) та Tag Man SNP Genotyping Assays для визначення поліморфізмів (Applied Biosystems, США).

Результати. Виявили вірогідну асоціацію поліморфізму С4603Т (rs1676486) гена COL11A1 із ризиком утворення грижі L₅-S₁ поперекового відділу хребта в домінантній (OR = 3,20; 95 % CI (1,34–7,50); p < 0,008) і мультиплікативній (OR = 2,82; 95 % CI (1,34–5,93); p < 0,006) моделях обрахунку. Для утворення грижі L₄-L₅ вірогідної асоціації не виявили. Ризик утворення грижі шийного відділу в носіїв алелю 4603Т був вірогідно збільшений учетверо при домінантній моделі обрахунку (OR = 4,00; 95 % CI (1,37–11,79); p < 0,01), втричі – при мультиплікативній моделі обрахунку (OR = 3,12; 95 % CI (1,26–7,69); p < 0,05).

Висновки. Дослідження показало, що поліморфізм С4603Т гена COL11A1 асоціюється з ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта серед етнічних українців. Наявність алелю 4603Т має бути врахована під час планування спортивної кар'єри або вибору професії, що пов'язана з надмірним навантаженням на шийний або поперековий відділи хребта.

Ключові слова:

поліморфізм, колаген XI типу, грижа, міжхребцевий диск.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 163-167

*E-mail: lenagalanta@gmail.com

Association of COL11A1 C4603T polymorphism with the risk of cervical and lumbar disc herniation

Ye. H. Pedachenko, I. H. Vasylijeva, M. V. Khyzhnyak, O. S. Halanta, N. H. Chopyk, O. I. Tsiubko, A. B. Hriazov, O. S. Nekhlopochyn, T. A. Ksenzov, A. B. Dmytrenko, T. A. Makarova

Aim. To evaluate the association of COL11A1 gene C4603T polymorphism with the risk of cervical and lumbar disc herniation among Ukrainian people.

Materials and methods. In total, 97 patients (48 women and 49 men with a mean age of 34.49 ± 6.75 years) with lumbar and cervical disc herniation and 60 (30 women and 30 men with a mean of 35.00 ± 6.51 years) control subjects were included in the study. All participants underwent T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI). Single nucleotide polymorphism C4603T (rs1676486) of COL11A1 gene was detected by real-time polymerase chain reaction using Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, USA) and Tag Man SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA).

Results. The study revealed the association of the COL11A1 gene C4603T polymorphism with a risk of lumbar L₅-S₁ herniation in the dominant (OR = 3.20; 95 % CI (1.34–7.50); P < 0.008) and multiplicative models (OR = 2.82; 95 % CI (1.34–5.93); P < 0.006). A statistical association of the polymorphism with lumbar L₄-L₅ herniation was not found. Carriers of the 4603T allele had a four-fold higher risk of cervical herniation in the dominant model (OR = 4.00; 95 % CI (1.37–11.79); P < 0.01), and three-fold higher – in the multiplicative model (OR = 3.12; 95 % CI (1.26–7.69); P < 0.05).

Conclusions. The study has shown the statistically significant association of the COL11A1 C4603T polymorphism with cervical and lumbar disc herniation among Ukrainian people. The 4603T allele presence should be considered when a sports career planning or occupational choice related to a heavy load on the cervical or lumbar spine.

Key words:

gene polymorphism, collagen type XI, hernia, intervertebral disc.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 163-167

Одна з найпоширеніших причин виникнення болю у спині – дегенеративні процеси, що відбуваються в міжхребцевих дисках (МХД). Утворення грижі МХД може призвести до втрати працездатності та виникнення соціальних проблем. За відсутності позитивної динаміки після консервативного лікування виникає необхідність

оперативного втручання та постопераційної реабілітації. Через багатофакторність цього захворювання доцільним є запобігання його розвитку. Для розв'язання цього завдання передусім потрібно окреслити певні генетичні чинники, варіанти яких можуть бути підґрунтям для розвитку дегенерації тканини міжхребцевих дисків. Так

можна визначити групу ризику та здійснювати генетичне тестування осіб, котрі планують спортивну кар'єру або обиратимуть професію, що пов'язана з тяжкою фізичною працею.

Міжхребцеві диски – амортизатори осевого навантаження тіла людини, забезпечують рухомість хребта. Здатність виконувати свої функції вони реалізують шляхом двох структурних компонентів – пульпозного ядра та фіброзного кільця. Обидва компоненти складаються з основних (колаген I, II типів) і мінерних колагенів різних типів. Колаген XI типу є мінерним колагеном, який утворений трьома альфа ланцюгами, що кодуються генами *COL11A1*, *COL11A2* і *COL11A3*. Відомо, він відіграє певну роль у морфогенезі скелета, дозріванні хондроцитів і мінералізації кісток [1]. Регулює формування та організацію колагенових фібрил, їхній діаметр, а також відповідає за взаємодію протеогліканів та колагенів [2]. Нині відомо про зв'язок між наявністю поліморфізмів цих генів і ризиком розвитку дегенеративних уражень хрящових тканин у певних етнічних групах [3]. Однак немає інформації про асоціацію будь-яких алельних варіантів генів ланцюгів одинадцятого колагену з дегенерацією міжхребцевих дисків і, особливо, з грижоутворенням у населення України.

Внаслідок певного біомеханічного навантаження на хребет утворення грижі найчастіше відбувається в шийному та поперековому відділах. Серед поліморфізмів генів, що кодують ланцюги одинадцятого колагену, найкращим кандидатом для дослідження є поліморфізм C4603T (rs1676486) гена *COL11A1*, бо наявність алелю T призводить до зниження стабільності мРНК транскрипту [4].

Мета роботи

Оцінити асоціацію поліморфізму C4603T гена *COL11A1* із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта в етнічних українців.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 97 (48 жінок і 49 чоловіків) осіб, які перебували на лікуванні з приводу грижі шийного або поперекового відділу хребта у відділенні малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії та відділенні спінальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Група порівняння – 60 (30 чоловіків і 30 жінок) осіб, які в анамнезі не мали больового синдрому у спині. Вік пацієнтів становив $34,49 \pm 6,75$ року, осіб групи порівняння – $35,00 \pm 6,51$ року ($M \pm \sigma$). Усі обстежені проживали на території України та належали до етнічної групи Caucasian.

Усім учасникам дослідження виконали МРТ. Для кожного міжхребцевого диска шийного та поперекового відділів хребта осіб із групи порівняння визначили ступінь його дегенеративних змін за класифікацією Pfirrmann, що базується на оцінюванні інтенсивності T2-зваженого сигналу, визначенні меж між пульпозним ядром і фіброзним кільцем, висоти диску [5].

Дослідження здійснене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної

асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP).

Дизайн погоджений із комісією з питань біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Критерії залучення у групу випадків: наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, вік до 50 років, підтверджена за допомогою магнітно-резонансної томографії грижа міжхребцевого диска шийного та поперекового відділів, для лікування якої показане хірургічне втручання.

Молекулярні дослідження виконали у ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», відділі нейробіохімії (сертифікат визнання вимірвальних можливостей № ПТ-322/21 від 28.07.2020 р. до 28.07.2022 р.).

Геному ДНК виділяли зі зразків крові сорбентним методом, використовуючи набір «ДНК-сорб-Б» (AmpliSens, РФ). Однонуклеотидний поліморфізм C4603T (rs1676486) типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. В роботі використовували набір Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) та Tag Man SNP Genotyping Assays для визначення поліморфізмів (Applied Biosystems, США). Застосували систему проведення ПЛР із флуоресцентною детекцією в реальному часі CFX96 (BioRad, США).

Частоти розподілу генотипів у групах перевірили на відхилення від рівноваги Харді-Вайнберга за допомогою електронного ресурсу WPCalc Equilibrium Hardy-Weinberg [<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>].

Аналіз асоціації генотипів із розвитком захворювання оцінювали за значенням співвідношення шансів (Odds Ratio) із 95 % довірчим інтервалом (CI-confidence interval) за допомогою електронного ресурсу Odds Ratio calculator [https://www.medcalc.net/statisticaltests/odds_ratio.php].

Статистичну значущість оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона [<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/default2.aspx>].

Результати

Аналіз МРТ томограм у T2-зваженому режимі осіб групи порівняння показав різні ступені дегенерації міжхребцевих дисків шийного та поперекового відділів. Тому для об'єктивізації відбору осіб у цю групу для генетичного дослідження обрахували сумарний показник ступеня дегенерації всіх МХД окремого відділу. У групу порівняння включили осіб із загальним показником ступенів дегенерації менше ніж 9 для кожного відділу (рис. 1).

Визначення генотипів поліморфного локусу rs1676486 (ген *COL11A1*) здійснили методом алельної дискримінації за величиною RFU (відносних одиниць флуоресценції). Зонд із флуоресцентним барвником FAM відповідає алелю C, а зонд із флуоресцентним барвником VIC – алелю T. Результати проаналізували за допомогою програмного забезпечення CFX96 Real Time PCR Detection System. Розподіл хмар генотипів наведений на рис. 2.

Дані свідчать, що кластеризація генотипів дала можливість чітко їх ідентифікувати та досліджувати розподіл у групах. Розподіл генотипів поліморфізму С4603Т (rs1676486) гена *COL11A1* вірогідно відповідав очікуваному за законом про рівновагу популяції Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Для оцінювання генетичного ризику утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта обрали ко-домінантну та мультиплікативну моделі обрахунку (табл. 1).

Результати аналізу виявили сильний зв'язок між наявністю алелю 4603Т поліморфізму С4603Т гена *COL11A1* і ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів. Статистично вірогідним ($p < 0,05$) цей зв'язок є для шийного відділу та поперекового сегмента L_5-S_1 .

Обговорення

Генетична складова серед факторів, які вважають причиною дегенеративних змін у міжхребцевих дисках (механічні пошкодження, вік, ожиріння, зріст тощо), посідає одне з провідних місць [6]. Багато авторів показали, що спадковість пояснює від 29 % до 75 % випадків дегенерації [7].

На початку досліджень генами-кандидатами переважно обирали поліморфізми основних колагенів. Але генетичні перебудови в послідовності генів мінорних колагенів є не менш вагомими. Так, мутація гена *COL11A1* може бути навіть несумісна з життям, як було показано на гомозиготних за мутацією *cho/cho* мишах із хондродисплазією, які помирили після народження [8]. Останнім часом й інші однонуклеотидні поліморфізми цього гена визначають як потенційні кандидати широкого спектра захворювань, що пов'язані зі структурними змінами у хрящовій тканині дисків [9,10].

Утворення грижі – форма дегенерації міжхребцевого диска, коли частина пульпозного ядра або ціле ядро проникає у фіброзне кільце та навіть за його межі. За результатами дослідження, найбільше порушень, пов'язаних із генетичною заміною в послідовності гена, зазначають міжхребцеві диски шийного відділу. Подібний зв'язок виявили японські вчені, вивчаючи дегенерації міжхребцевих дисків у спортсменів із вільної боротьби та гімнастики. Вони отримали статистично вірогідний зв'язок поліморфізму С4603Т із дегенеративним ураженням шийного відділу хребта борців у ко-домінантній (OR = 2.28; 95 % CI: 1.13–4.59) та домінантній генетичній моделі (OR = 11.71; 95 % CI: 1.36–101.06) [11]. Однак для поперекового відділу в цьому дослідженні такого зв'язку не виявили. Втім ті самі автори визначили зв'язок між дегенеративними змінами міжхребцевих дисків, замикальної пластинки хребців поперекового відділу та наявністю алелю ризику в гімнасток [12]. За нашими даними, в носіїв 4603Т алелю імовірність утворення грижі в поперековому сегменті L_5-S_1 збільшується втричі. Нижній шийний і нижній поперековий відділи хребта зазнають найбільшого фізичного навантаження. Шийний відділ більш рухомий і має менші за розміром хребці, але навантаження на 1 см^2 диска шийного відділу більше, ніж на 1 см^2 поперекового відділу. Це пояснює отриману нами вищу ймовірність утворення грижі в шийному відділі хребта для носіїв алелю 4603Т порівняно з поперековим відділом.

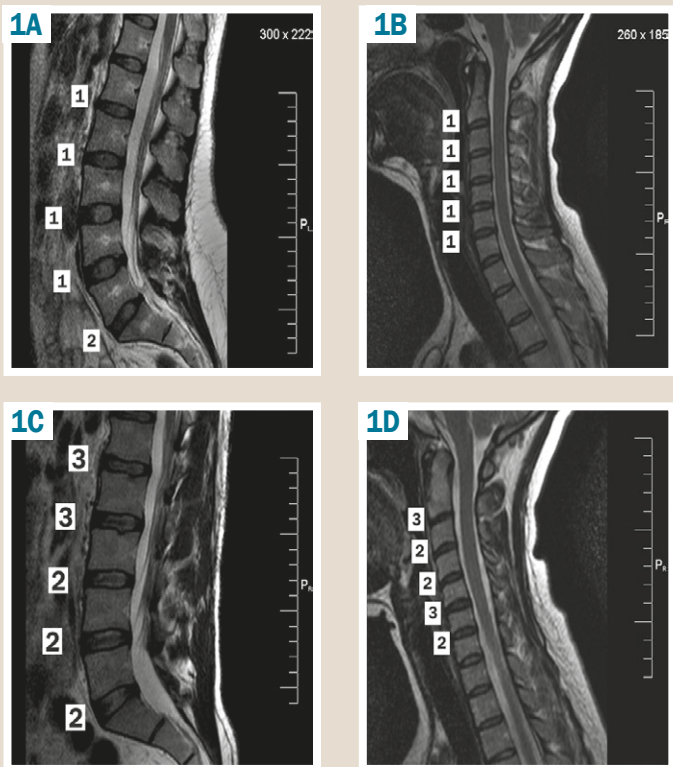


Рис. 1. МРТ томограми в Т2-зваженому режимі осіб групи порівняння. Показано обрахунок загального ступеня дегенерації міжхребцевих дисків шийного та поперекового відділів за Pfittmann. А: група порівняння, поперековий відділ, загальний рахунок 6; В: група порівняння, шийний відділ, загальний рахунок 5; С: група порівняння, поперековий відділ, загальний рахунок 12; D: група порівняння, шийний відділ, загальний рахунок 12.

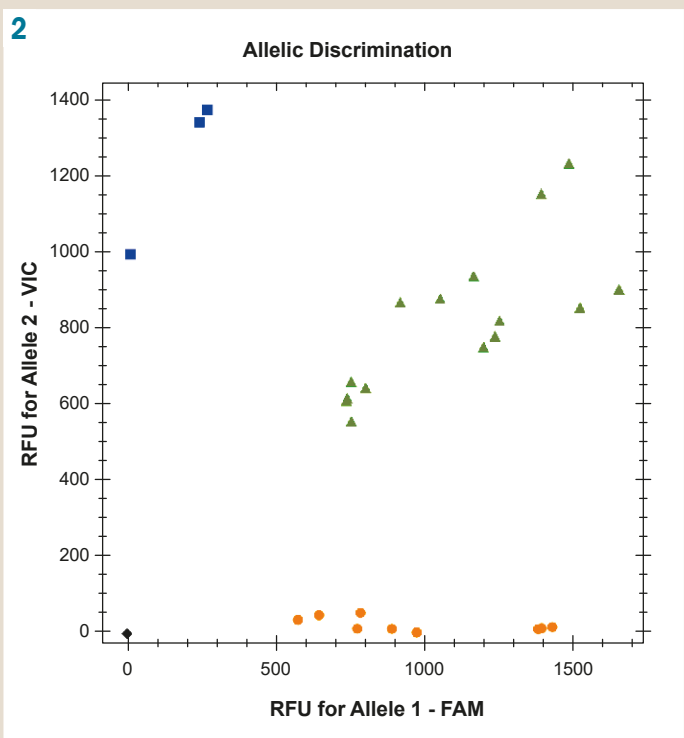


Рис. 2. Трикластерний графік алельної дискримінації для SNP типування rs1676486 (ген *COL11A1*).

◆ – негативний контроль; ■ – гомозиготи ТТ; ● – гомозиготи СС; ▲ – гетерозиготи СТ.

Таблиця 1. Аналіз асоціації поліморфізму С4603Т гена *COL11A1* із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта за відношенням шансів (OR)

Група	Генотип N			Домінантна модель СС/СТ+ТТ			Мультиплікативна модель С/Т		
	СС	СТ	ТТ	OR (95 % CI)	χ^2	p	OR (95 % CI)	χ^2	p
L ₄ -L ₅	24	7	1	1,30 (0,48–3,698)	0,30	0,580	1,34 (0,54–3,34)	0,24	0,625
L ₅ -S ₁	25	17	3	3,20 (1,34–7,50)	7,25	0,008**	2,82 (1,34–5,93)	7,84	0,006**
C ₅ -C ₆ -C ₇	10	9	1	4,00 (1,37–11,79)	6,79	0,010**	3,12 (1,26–7,69)	6,53	0,011*
Загалом	59	33	5	2,57 (1,21–5,46)	6,28	0,013*	2,34 (1,20–4,57)	6,49	0,011*
Контроль	48	11	1	–	–	–	–	–	–

*: рівень вірогідності <0,05 для відмінності між пацієнтами та групою порівняння, що обрхований за критерієм χ^2 Пірсона; **: рівень вірогідності <0,01 для відмінності між пацієнтами та групою порівняння, що обрхований за критерієм χ^2 Пірсона.

Більший ризик утворення грижі диска L₅-S₁, ніж L₄-L₅ для носіїв поліморфного алелю 4603Т можна пояснити анатомо-фізіологічними особливостями будови відповідних хребцево-рухових сегментів та їхнім біомеханічним навантаженням. Неповна відповідність передньо-заднього розміру хребців L₅ і S₁ разом із максимальним статичним і динамічним навантаженням на ці хребці збільшує травматизацію диска L₅-S₁. У разі порушення архітекtonіки колагенового матриксу через зменшену експресію гена *COL11A1* і синтез білка в носіїв алелю ризику [13], імовірно, знижується його амортизаційна здатність. Зміщення центру ротації в сегменті L₅-S₁ далі щодо центру диска порівняно з L₄-L₅ переносить навантаження на ділянку з меншим вмістом колагену другого типу та протеогліканів, зв'язок з якими забезпечує колаген 11 [14]. Це робить сегмент L₅-S₁ більш вразливим до вертикального навантаження.

У нашому дослідженні тільки 25 % хворих мали істотне фізичне навантаження, і це могло стати однією з причин дегенерації міжхребцевих дисків; 13 % хворих вказали на гіподинамію та рухову одноманітність як на особливості способу життя. Це розширює коло осіб, для яких наявність алелю 4603Т гена *COL11A1* є фактором ризику, додаючи в нього водіїв, працівників ІТ-сфери, робота яких пов'язана з тривалою іммобілізацією в положенні сидіння.

Краще розуміння внеску генетичної складової у розвиток дегенерації міжхребцевих дисків і вчасне виявлення алелю ризику дасть змогу запобігти незворотним наслідкам захворювання, уникнути тривалого лікування або вчасно вжити профілактичних заходів.

Висновки

1. Поліморфізм С4603Т (rs1676486) гена *COL11A1* асоціюється з ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта етнічних українців, збільшуючи його вдвічі (p < 0,05).

2. Поліморфізм С4603Т (rs1676486) гена *COL11A1* вірогідно асоціюється з ризиком утворення грижі L₅-S₁ поперекового відділу хребта в домінантній (OR = 3,20; 95 % CI (1,34–7,50); p < 0,008) та мультиплікативній (OR = 2,82; 95 % CI (1,34–5,93); p < 0,006) моделях обрахунку.

3. Ризик утворення грижі шийного відділу в носіїв алелю 4603Т вірогідно збільшений учетверо при домінантній моделі обрахунку (OR = 4,00; 95 % CI (1,37–11,79); p < 0,01), втричі – при мультиплікативній моделі (OR = 3,12; 95 % CI (1,26–7,69); p < 0,05).

Перспективи подальших досліджень. Збільшення кількості досліджень дасть змогу виявити вікові та

гендерні особливості асоціації поліморфізму С4603Т гена *COL11A1* із дегенерацією міжхребцевих дисків шийного та поперекового відділів хребта та грижоутворенням в українців. Крім того, не досліджено асоціацію цього поліморфізму з грижоутворенням грудного відділу. Також необхідно здійснити аналіз міжгенної взаємодії для поліморфізмів генів *COL1A1*, *COL2A1* і *COL11A1*.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України»: «Дослідити поліморфізми генів колагенів та рецептору вітаміну D серед осіб із дегенеративними захворюваннями міжхребцевих дисків», № держреєстрації 0119U103927.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 11.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.01.2022

Відомості про авторів:

Педаченко Є. Г., д-р мед. наук, професор, академік Національної академії медичних наук України, лікар-нейрохірург, науковий керівник відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4759-6019](https://orcid.org/0000-0003-4759-6019)

Васильєва І. Г., канд. біол. наук, начальник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4321-5354](https://orcid.org/0000-0003-4321-5354)

Хижняк М. В., д-р мед. наук, професор, лікар-нейрохірург, зав. відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6632-4206](https://orcid.org/0000-0002-6632-4206)

Галанта О. С., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9902-9916](https://orcid.org/0000-0002-9902-9916)

Чопик Н. Г., канд. біол. наук, провідний науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1024-1556](https://orcid.org/0000-0003-1024-1556)

Цюлько О. І., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0138-4643](https://orcid.org/0000-0003-0138-4643)

Грязов А. Б., д-р мед. наук, зав. відділення радіонейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1785-6705](https://orcid.org/0000-0003-1785-6705)

Нехлопочин О. С., PhD, науковий співробітник відділення спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1180-6881](https://orcid.org/0000-0002-1180-6881)

Ксензов Т. А., лікар-нейрохірург відділення нейрохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна. ORCID ID: [0000-0001-8305-8563](https://orcid.org/0000-0001-8305-8563)

Дмитренко А. Б., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0141-3697](https://orcid.org/0000-0002-0141-3697)

Макарова Т. А., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5203-450X](https://orcid.org/0000-0001-5203-450X)

Information about authors:

Pedachenko Ye. H., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, neurosurgeon, Research Supervisor of the Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vasylieva I. H., PhD, Head of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv. Khyzhnyak M. V., MD, PhD, DSc, Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Halanta O. S., Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv. Chopyk N. H., PhD, Leading Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Tsiubko O. I., Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Hriazov A. B., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Radiology, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Nekhlopychyn O. S., PhD, Researcher of the Department of Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ksenzov T. A., MD, neurosurgeon of the Department of Neurosurgery, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Zaporizhzhia, Ukraine.

Dmytrenko A. B., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Makarova T. A., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Список літератури

- Col11a1 Regulates Bone Microarchitecture during Embryonic Development / A. Hafez et al. *Journal of Developmental Biology*. 2015. Vol. 3. Issue 4. P. 158-176. <https://doi.org/10.3390/jdb3040158>
- Feng Y., Egan B., Wang J. Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes & Diseases*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.005>
- The Role of Polymorphisms in Collagen-Encoding Genes in Intervertebral Disc Degeneration / V. V. Trefilova et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. Issue 9. P. 1279. <https://doi.org/10.3390/biom11091279>
- A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population / W. Liu et al. *Journal of Genetics*. 2017. Vol. 96. Issue 6. P. 867-872. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0874-8>
- Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration / C. W. Pfirrmann et al. *Spine*. 2001. Vol. 26. Issue 17. P. 1873-1878. <https://doi.org/10.1097/00007632-200109010-00011>
- The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease / Ł. Janeczko, M. Janeczko, R. Chrzanowski, G. Zieliński. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2014. Vol. 48. Issue 1. P. 60-62. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.04.001>
- Risk Factors of Intervertebral Disc Pathology – A Point of View Formerly and Today – A Review / N. Zielinska et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. Issue 3. P. 409. <https://doi.org/10.3390/jcm10030409>
- Nallanthighal S., Heiserman J. P., Cheon D. J. Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1): A Novel Biomarker and a Key Player in Cancer. *Cancers*. 2021. Vol. 13. Issue 5. P. 935. <https://doi.org/10.3390/cancers13050935>
- Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing / T. Videman et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2009. Vol. 60. Issue 2. P. 470-481. <https://doi.org/10.1002/art.24268>
- Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease / N. L. Martirosyan et al. *Frontiers in Surgery*. 2016. Vol. 3. P. 59. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00059>
- Association of COL11A1 4603C/T polymorphism with cervical disc degeneration in collegiate wrestlers / K. Koyama et al. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2018. Vol. 58. Issue 11. P. 1695-1700. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07724-6>
- COL11A1 Gene is Associated with Limbus Vertebra in Gymnasts / K. Koyama et al. *International Journal of Sports Medicine*. 2012. Vol. 33. Issue 7. P. 586-590. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299752>
- Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis / G. Xie, C. Liang, H. Yu, Q. Zhang. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021. Vol. 16. Issue 1. P. 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>
- Ohnishi T., Novais E. J., Risbud M. V. Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix Biology Plus*. 2020. Vol. 6-7. P. 100036. <https://doi.org/10.1016/j.mbps.2020.100036>
- Hafez, A., Squires, R., Pedracini, A., Joshi, A., Seegmiller, R. E., & Oxford, J. T. (2015). Col11a1 Regulates Bone Microarchitecture during Embryonic Development. *Journal of Developmental Biology*, 3(4), 158-176. <https://doi.org/10.3390/jdb3040158>
- Feng, Y., Egan, B., & Wang, J. (2016). Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes & Diseases*, 3(3), 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.005>
- Trefilova, V. V., Shnyder, N. A., Petrova, M. M., Kaskaeva, D. S., Tutynina, O. V., Petrov, K. V., Popova, T. E., Balberova, O. V., Medvedev, G. V., & Nasyrova, R. F. (2021). The Role of Polymorphisms in Collagen-Encoding Genes in Intervertebral Disc Degeneration. *Biomolecules*, 11(9), Article 1279. <https://doi.org/10.3390/biom11091279>
- Liu, W., Sun, G., Guo, L., Wang, L., Fan, W., Lang, M., Chen, D., & Yi, X. (2017). A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *Journal of Genetics*, 96(6), 867-872. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0874-8>
- Pfirrmann, C. W., Metzdorf, A., Zanetti, M., Hodler, J., & Boos, N. (2001). Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*, 26(17), 1873-1878. <https://doi.org/10.1097/00007632-200109010-00011>
- Janeczko, Ł., Janeczko, M., Chrzanowski, R., & Zieliński, G. (2014). The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 48(1), 60-62. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.04.001>
- Zielinska, N., Podgórski, M., Haładaj, R., Polguy, M., & Olewnik, Ł. (2021). Risk Factors of Intervertebral Disc Pathology – A Point of View Formerly and Today – A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), Article 409. <https://doi.org/10.3390/jcm10030409>
- Nallanthighal, S., Heiserman, J. P., & Cheon, D. J. (2021). Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1): A Novel Biomarker and a Key Player in Cancer. *Cancers*, 13(5), Article 935. <https://doi.org/10.3390/cancers13050935>
- Videman, T., Saarela, J., Kaprio, J., Näkki, A., Levälähti, E., Gill, K., Peltonen, L., & Battié, M. C. (2009). Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis & Rheumatism*, 60(2), 470-481. <https://doi.org/10.1002/art.24268>
- Martirosyan, N. L., Patel, A. A., Carotenuto, A., Kalani, M. Y., Belykh, E., Walker, C. T., Preul, M. C., & Theodore, N. (2016). Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease. *Frontiers in Surgery*, 3, Article 59. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00059>
- Koyama, K., Nakazato, K., Maeda, S., Kikuchi, N., Matsumoto, S., & Hiranuma, K. (2018). Association of COL11A1 4603C/T polymorphism with cervical disc degeneration in collegiate wrestlers. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(11), 1695-1700. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07724-6>
- Koyama, K., Nakazato, K., Min, S., Gushiken, K., Hatakeda, Y., Seo, K., & Hiranuma, K. (2012). COL11A1 Gene is Associated with Limbus Vertebra in Gymnasts. *International Journal of Sports Medicine*, 33(7), 586-590. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299752>
- Xie, G., Liang, C., Yu, H., & Zhang, Q. (2021). Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), Article 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>
- Ohnishi, T., Novais, E. J., & Risbud, M. V. (2020). Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix Biology Plus*, 6-7, Article 100036. <https://doi.org/10.1016/j.mbps.2020.100036>

References