

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ В СПИНЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Макимова М.Ю., Котляр Я.А., Шабалина А.А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Резюме

Введение. В последние годы прогресс в понимании генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности к дегенеративной патологии позвоночника, был достигнут благодаря достижениям молекулярной генетики.

Цель исследования: провести сравнительный анализ частот генотипов и аллелей генов коллагена I типа (COL1A1 C-1997A (rs110946) A > C, COL1A1 G-1245T (rs1800012) G > T) и рецептора витамина D (VDR: 283 (Bsm1) A > G) у пациентов молодого возраста с хронической скелетно-мышечной болью в спине.

Материал и методы. Основную группу составили 70 пациентов (39 женщин и 31 мужчина, средний возраст 40 [38; 43] лет) с хронической (более 3 мес.) скелетно-мышечной болью в области спины. Группу сравнения составили 16 здоровых лиц (8 женщин и 8 мужчин, средний возраст 35 [31; 40] лет). Определение полиморфизма гена VDR: 238 (Bsm1) проводили в режиме реального времени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе ДТ-лайт (ДНК-Технология, Россия) с использованием наборов реагентов «Генетика метаболизма кальция» (ДНК-Технология, Россия). Определение полиморфизмов генов коллагена проводили методом ПЦР на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием наборов реагентов производства «Синтол» (Россия). Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программного пакета SPSS Statistics 19. Частоту вариантов аллелей вычисляли по формуле $f = n/2N$, частоту генотипов — по формуле $f = n/N$ (где N — объем выборки, n — встречаемость вариантов). Статистическую значимость частот аллелей и генотипов оценивали с помощью критерия χ^2 . Для оценки относительного риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) при уровне 95%: $ОШ = D_E/H_E/D_{NE}/H_{NE}$, где D_E и H_E — количество пациентов в основной группе и контрольной группе, у которых фактор присутствовал, D_{NE} и H_{NE} — количество пациентов без фактора риска.

Результаты. Пациенты с хронической скелетно-мышечной болью в области спины отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p = 0,022$), сколиоза позвоночника ($p = 0,005$), повышенной хрупкости ногтев ($p = 0,000$) и близорукости ($p = 0,25$). Установлено, что хроническая скелетно-мышечная боль в спине у молодых пациентов находится в генетической связи с аллелем A гена рецептора витамина D (VDR: 283 (Bsm1)) ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ = 4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]).

Заключение. Наличие аллеля A гена рецептора витамина D (VDR: 283 (Bsm1)) у молодых пациентов ассоциируется с генетически обусловленной более высокой восприимчивостью к развитию скелетно-мышечной боли в спине.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль в спине; генетические факторы; гены коллагена I типа; ген рецептора витамина D.

Для цитирования: Максимова М.Ю., Котляр Я.А., Шабалина А.А. Генетические факторы риска развития хронической скелетно-мышечной боли в спине у лиц молодого возраста. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(5):28–34. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-28-34

Для корреспонденции: Максимова Марина Юрьевна, e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

Информация об авторах

Максимова М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Котляр Я.А., <https://orcid.org/0000-0002-6756-5511>; e-mail: doctor_kot12@mail.ru

Шабалина А.А., e-mail: ashabalina@yandex.ru

GENETIC RISK FACTORS OF CHRONIC MUSCULOSKELETAL BACK PAIN IN YOUNG PEOPLE

Maksimova M.Yu., Kotlyar Y.A., Shabalina A.A.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. In recent years, progress in understanding the genetic mechanisms underlying susceptibility to degenerative spinal pathology has been achieved due to advances in molecular genetics.

Objective: conduct a comparative analysis of the genotypes and alleles frequencies of type I collagen genes (COL1A1 C-1997A (rs110946) A > C, COL1A1 G-1245T (rs1800012) G > T) and vitamin D receptor (VDR: 283 (Bsm1) A > G) in young patients with chronic musculoskeletal back pain.

Material and methods. The main group consisted of 70 patients (39 women and 31 men, average age 40 [38; 43] years) with chronic (more than 3 months) musculoskeletal back pain. The control group consisted of 16 healthy individuals (8 women and 8 men, average age 35 [31; 40] years). Determination of the VDR: 238 (BsmI) gene polymorphism was carried out in real time by the polymerase chain reaction (PCR) method on a DT-light amplifier (DNA-Technology, Russia) using reagent kits "Genetics of calcium metabolism" (DNA-Technology, Russia). Determination of collagen gene polymorphisms was carried out by PCR on a Real-time CFX96 Touch amplifier (Bio-Rad Laboratories, USA) using reagent kits produced by Synthol (Russia). Statistical analysis of the obtained data was performed using the SPSS Statistics 19 software package. An allele frequency was calculated by using the formula $f = n/2N$, the genotypes frequency — by using the formula $f = n/N$ (where N is the sample size, n is the prevalence of variants). The statistical significance of allele and genotype frequencies was assessed using the χ^2 criterion. We calculated the odds ratio (OR) to assess the relative risk and its 95% confidence interval (CI): $OR = D_E/H_E/D_{NE}/H_{NE}$, where D_E and H_E are the number of patients in the main and control groups with the risk factor; D_{NE} and H_{NE} — the number of patients without a risk factor.

Results. Patients with chronic musculoskeletal back pain differed from the healthy individuals in a higher incidence of flat feet ($p = 0.022$), spinal scoliosis ($p = 0.005$), increased fragility of the nail plate ($p = 0.000$) and myopia ($p = 0.25$). It has been established that chronic musculoskeletal back pain in young patients is genetically related to the A allele of the vitamin D receptor gene (VDR: 283 (BsmI)) ($\chi^2 = 6.779$; $p = 0.020$; $OR = 4.308$; 95% CI [1.363; 13.616]).

Conclusions. The presence of the A allele of the vitamin D receptor gene (VDR: 283 (BsmI)) in young patients is associated with a genetically determined higher susceptibility to the development of musculoskeletal back pain.

Key words: musculoskeletal back pain; genetic factors; type I collagen genes; vitamin D receptor gene.

For citation: Maksimova M.Yu., Kotlyar Y.A., Shabalina A.A. Genetic risk factors of chronic musculoskeletal back pain in young people. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(5):28–34. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-28-34

For correspondence: Maksimova Marina Yu., e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

Information about authors

Maksimova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>; e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Kotlyar Y.A., <https://orcid.org/0000-0002-6756-5511>; e-mail: doctor_kot12@mail.ru

Shabalina A.A., e-mail: ashabalina@yandex.ru

Received 27.08.2023

Accepted 08.09.2023

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; МПД — межпозвоночный диск; ОШ — отношение шансов; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Введение. Эпидемиологические исследования показывают, что боль в спине является самой распространенной причиной бремени болезней во всем мире [1–3]. В большинстве случаев дискогенные изменения выступают патоморфологическим коррелятом хронической боли в спине [4, 5].

Возможность связи боли в спине с генетическими факторами постоянно привлекают внимание исследователей. Основанием для этого служат исследования, благодаря которым установлено, что у пациентов с более ранним началом деструкции матрикса межпозвоночных дисков (МПД) выше риск ее наследственной передачи. Давно известно накопление случаев дегенеративной патологии позвоночника в семьях пациентов с ранним началом боли в спине [6].

Примерно у 20% людей процесс структурных и функциональных изменений позвоночно-двигательных сегментов начинается в 11–16 лет, далее прогрессирует и становится симптоматическим в среднем возрасте [3].

Несмотря на большое количество исследований, данные о наследственной отягощенности по дегенеративной патологии позвоночника должны рассматриваться с определенной долей настороженности. Развитие дегенеративной патологии в семье может быть связано не только с генетическими факторами, но и с подверженностью одним и тем же факторам риска представителей нескольких поколений (тяжелый физический труд, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, низкая физическая активность) [6]. Выявлено определенное значение пола в этиологии и патогенезе заболевания. Основным фактором в этом отношении является то, что частота дегенеративной патологии позвоночника у женщин выше, чем у мужчин. Причина этих различий точно не установлена. Закономерно предположение о влиянии половых гормонов [7].

При обсуждении генетических аспектов дегенеративной патологии позвоночника нельзя не принимать во внимание ее определенную связь с дисплазией соединительной ткани. Но определенного решения эта проблема еще не нашла [8].

В последние годы прогресс в понимании генетических механизмов, лежащих в основе предрасположенности к дегенеративной патологии позвоночника,

был достигнут благодаря достижениям молекулярной генетики [6]. Однако полученные результаты противоречивы, и вопрос вовлеченности в процесс дегенеративных изменений генов-кандидатов далек от своего разрешения.

Цель исследования: провести сравнительную оценку частот аллелей и генотипов генов коллагена I типа (COL1A1 C-1997A (rs110946) A > C, COL1A1 G-1245T (rs1800012) G > T) и рецептора витамина D (VDR: 283 (BsmI) A > G) у пациентов молодого возраста с хронической скелетно-мышечной болью в спине и здоровых лиц.

Материалы и методы. *Критериями включения* пациентов в основную группу исследования были молодой возраст (от 18 до 45 лет); хронический (более 3 мес.) болевой синдром в паравертебральных мышцах (хроническая скелетно-мышечная боль) умеренной степени (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале от 3 до 7 см); информированное согласие на проведение обследования. *Критериями исключения* были перенесенное в прошлом оперативное вмешательство по поводу грыж МПД, сегментарная нестабильность, воспалительная спондилоартропатия, остеопороз, беременность и грудное вскармливание, соматические болезни в стадии декомпенсации.

Основную группу составили 70 пациентов (39 женщин и 31 мужчина в возрасте 40 [38; 43] лет) с хронической (более 3 мес.) скелетно-мышечной болью в области спины. При МРТ были обнаружены протрузии МПД, выступающие менее чем на 3 мм за край тела позвонка без компрессии спинномозговых корешков и спинномозговых нервов. Группу сравнения составили 16 здоровых лиц без протрузий/пролапсов МПД по данным МРТ (8 женщин и 8 мужчин в возрасте 35 [31; 40] лет).

Лабораторная диагностика. Проведено исследование полиморфизмов генов коллагена (COL1A1 C-1997A (rs110946) A > C, COL1A1 G-1245T (rs1800012) G > T) и рецептора витамина D (VDR: 283 (BsmI) A > G). Образцы крови были получены при кубитальной венепункции.

Определение полиморфизма гена VDR: 283 (BsmI) проводили в режиме реального времени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе ДТ-лайт (ДНК-Технология, Россия) с использованием наборов реагентов «Генетика метаболизма кальция» (ДНК-Технология, Россия). Определение полиморфизмов генов коллагена проводили методом ПЦР на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием наборов реагентов производства «Синтол» (Россия). В состав смесей для амплификации, специфичных для каждого генетического полиморфизма, включена система амплификации фрагмента геномной ДНК человека, а также введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки Fam и Hex.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием программного пакета SPSS Statistics 19. Описательные статистики представлены в виде частот встречаемости в выборке для

качественных переменных. Статистическую значимость между группами между группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Все сравнения проведены при уровне значимости (p) 0,050. Частоту вариантов аллелей вычисляли по формуле $f = n/2N$, частоту генотипов — по формуле $f = n/N$ (где N — объем выборки, n — встречаемость вариантов). Статистическую значимость частот аллелей и генотипов оценивали с помощью критерия χ^2 . Для оценки относительного риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) при уровне 95%: $ОШ = D_E/H_E/D_{NE}/H_{NE}$, где D_E и H_E — количество пациентов в основной группе и группе здоровых лиц, у которых фактор присутствовал, D_{NE} и H_{NE} — количество пациентов без фактора риска.

Этические аспекты. Исследование было одобрено этическим комитетом при ФГБНУ НЦН.

Результаты. При анализе признаков дисплазии соединительной ткани обнаружено, что пациенты с хронической скелетно-мышечной болью в спине отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p = 0,022$), сколиоза позвоночника ($p = 0,005$), повышенной хрупкости ногтей ($p = 0,000$) и близорукости ($p = 0,025$) (табл. 1).

Исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа — COL1A1 и рецептора витамина D VDR у пациентов молодого возраста показало, что аллель A гена рецептора витамина D (VDR: 283 (BsmI)) ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ = 4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]) может рассматриваться в качестве фактора повышенной чувствительности (относительной предрасположенности) к развитию мышечно-тонического синдрома (табл. 2).

В полиморфизмах COL1A1 C-1997A(rs110946) и COL1A1 G-1245T(rs1800012), не было выявлено значимой разницы между основной группой и группой здоровых лиц (см. табл. 2).

Обсуждение. Проявления дисплазии соединительной ткани обусловлены мутациями генов, отвечающих за синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково-углеводных комплексов, ферментов и их кофакторов. Изменения, вызванные деструкцией коллагена, ассоциируются с развитием скелетно-мышечных нарушений и болевым синдромом [8]. В проведенном нами исследовании пациенты с хронической скелетно-мышечной болью в спине отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p = 0,022$), сколиоза позвоночника ($p = 0,005$), хрупкости ногтей ($p = 0,000$) и близорукости ($p = 0,025$).

Поскольку генетический аспект исследований при дегенеративной патологии позвоночника разрабатывается сравнительно недавно, остановимся на основных положениях концепции функциональной роли генетических факторов риска в развитии деструкции матрикса межпозвонковых дисков.

Коллаген играет первостепенную роль в поддержании структурной целостности и стабильности

Таблица 1

Частота симптомов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в спине

Симптомы дисплазии соединительной ткани	Основная группа (n, %)	Группа здоровых лиц (n, %)	p
Гипермобильный синдром позвонков и суставов	10 (14,3)	2 (12,5)	1,000
Плоскостопие	46 (65,7)	5 (31,2)	0,022
Сколиоз позвоночника	42 (60,0)	3 (18,7)	0,005
Крыловидные лопатки	11 (15,7)	1 (6,2)	0,450
Килевидная деформация грудной клетки	9 (12,8)	0 (0)	0,199
Туннельный синдром запястья	22 (22,8)	4 (25,0)	0,767
Повышенная хрупкость ногтей	57 (81,4)	5 (31,2)	0,000
Волосы тонкие, участки алопеции	35 (50)	4 (25)	0,096
Приросшие мочки ушей	24 (34,3)	5 (31,2)	1,000
Пролапс митрального клапана	14 (20,0)	3 (18,7)	1,000
Близорукость	36 (51,4)	3 (18,7)	0,025
Астигматизм	9 (12,8)	2 (12,5)	1,000

Table 1

Frequency of symptoms of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with chronic musculoskeletal back pain

Symptoms of connective tissue dysplasia	Main group (n, %)	Group of healthy people (n, %)	p
Vertebrae and joint hypermobility syndrome	10 (14.3)	2 (12.5)	1.000
Flat feet	46 (65.7)	5 (31.2)	0.022
Spinal scoliosis	42 (60.0)	3 (18.7)	0.005
Pterygoid shoulder blades	11 (15.7)	1 (6.2)	0.450
Keel-shaped chest deformity	9 (12.8)	0 (0)	0.199
Carpal tunnel syndrome	22 (22.8)	4 (25.0)	0.767
Increased fragility of the nail plate	57 (81.4)	5 (31.2)	0.000
Hair (thin/areas of alopecia)	35 (50.0)	4 (25.0)	0.096
Attached earlobes	24 (34.3)	5 (31.2)	1.000
Mitral valve prolapse	14 (20.0)	3 (18.7)	1.000
Myopia	36 (51.4)	3 (18.7)	0.025
Astigmatism	9 (12.8)	2 (12.5)	1.000

МПД [9]. Каждая молекула коллагена представляет собой спираль, состоящую из трех полипептидных цепей, и генетически детерминирована [10].

Коллаген I типа является основным структурным компонентом наружного слоя фиброзного кольца (ФК), костной ткани и связочного аппарата позвоночника. Имеет вид спирали, состоящей из двух α_1 -цепей, кодируемых геном COL1A1, и одной α_2 -цепи, кодируемой геном COL1A2 [11]. Установлена связь между однонуклеотидным полиморфизмом сайта связывания Sp1 гена COL1A1 и дегенерацией МПД [12–14]. Н. Jin и соавт. (2009) показали, что этот полиморфизм представляет собой замену глутамина на тиамин в сайте, который находится в первом интроне гена COL1A1 (+1245 G>T) [15]. По мнению S. Pluijm и соавт. (2004), замена нуклеотида увеличивает экспрессию РНК-мессенджера COL1A1 и белка α_1 -цепи коллагена I типа [12], что приводит к нестабильности волокон коллагена [12, 13]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что полиморфизмы в сайте Sp1 (TT/TG/GG) в первом интроне гена COL1A1 тесно связаны не только с дегенерацией МПД, но и с низкой минеральной плотностью костной ткани [15, 16]. С. Tilkeridis и соавт. (2005) изучили частоту полиморфизмов сайта связывания Sp1 у 24 пациентов молодого возраста с дегенерацией МПД. Исследование показало, что генотип TT

имели 33,3% пациентов, генотип GT — 66,7% пациентов [13].

L. Janeczko и соавт. (2014) выявили, что мутация в кодоне 326 (замена глутамина на триптофан) нарушает образование гетеротримеров коллагена II, IX и XI типов [17]. Исследование С. Kerler и соавт. (2013) показало, что у носителей аллеля Trp3 гена COL9A3 риск развития дегенеративных изменений позвоночника увеличивается в 3 раза [9].

Выявлена тесная связь между полиморфизмом гена COL11A1 и возникновением грыжи МПД. Генетический полиморфизм COL11A1 заключается в замене тимина на цитозин в положении 4603. S. Solovieva и соавт. (2006) показали связь между однонуклеотидным полиморфизмом (замена глутамина на аргинин) в сайте, который находится в девятом интроне COL11A2, и пролапсом МПД [18].

Ген VDR (рецептор метаболита витамина D/ витамин D (1 α ,25-дигидроксивитамин D3) рецептор) отвечает за минерализацию костей, усвоение кальция, фосфорно-кальциевый баланс и нормальную функцию паращитовидных желез [19]. Исследования S. Kalb и соавт. (2012), G. Xu и соавт. (2012) показали, что полиморфизм гена VDR связан с развитием остеоартрита и остеопороза [11, 20]. Экспрессия гена VDR способствует дифференцировке хондроцитов и синтезу протеогликанов [21].

Сравнительная оценка частот аллелей и генотипов генов коллагена I и рецептора витамина D у пациентов с хронической скелетно-мышечной болью в спине и здоровых лиц

Ген COL1A1 C-1997A (rs110946)						
	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(C)	(A)	(C/C)	(C/A)	(A/A)
Пациенты со скелетно-мышечной болью	70	100	40	70,0% (49)	2,9% (2)	27,1% (19)
Здоровые лица	16	30	2	93,8% (15)	0,0% (0)	6,3% (1)
Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 3,859$; $p = 0,060$; ОШ = 6,429; 95% ДИ [0,797; 51,860]. Для групп с аллелем (C) и без него: $\chi^2 = 3,185$; $p = 0,103$; ОШ = 0,179; 95% ДИ [0,022; 1,449]. Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 3,185$; $p = 0,103$; ОШ = 5,588; 95% ДИ [0,690; 45,256]. Для групп с генотипом (C/A) и без него: $\chi^2 = 0,468$; $p = 1,000$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются. Для групп с генотипом (C/C) и без него: $\chi^2 = 3,859$; $p = 0,060$; ОШ = 0,156; 95% ДИ [0,019; 1,255]						
Ген COL1A1 G-1245T (rs1800012)						
	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(T)	(G)	(T/T)	(G/T)	(G/G)
Пациенты со скелетно-мышечной болью	70	112	28	62,9% (44)	34,3% (24)	2,9% (2)
Здоровые лица	16	23	9	50,0% (8)	43,8% (7)	6,3% (1)
Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 0,901$; $p = 0,343$; ОШ = 0,591; 95% ДИ [0,198; 1,763]. Для групп с аллелем (T) и без него: $\chi^2 = 0,445$; $p = 0,465$; ОШ = 2,267; 95% ДИ [0,193; 26,656]. Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 0,445$; $p = 0,465$; ОШ = 0,441; 95% ДИ [0,038; 5,188]. Для групп с генотипом (G/T) и без него: $\chi^2 = 0,506$; $p = 0,477$; ОШ = 0,671; 95% ДИ [0,222; 2,024]. Для групп с генотипом (T/T) и без него: $\chi^2 = 0,901$; $p = 0,343$; ОШ = 1,692; 95% ДИ [0,567; 5,050]						
Ген VDR: 283 (BsmI)						
	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты со скелетно-мышечной болью	69	71	67	18,8% (13)	65,2% (45)	15,9% (11)
Здоровые лица	16	24	8	50,0% (8)	50,0% (8)	0,0% (0)
Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ = 4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]. Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 2,930$; $p = 0,115$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются. Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 2,930$; $p = 0,115$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются. Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 1,281$; $p = 0,258$; ОШ = 1,875; 95% ДИ [0,625; 5,622]. Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ = 0,232; 95% ДИ [0,072; 0,73]						

Table 2

Comparative assessment of the frequencies of alleles and genotypes of the collagen I and vitamin D receptor genes in patients with chronic musculoskeletal back pain and healthy people

Ген COL1A1 C-1997A (rs110946)						
	n	Allele frequency		Genotype frequency		
		(C)	(A)	(C/C)	(C/A)	(A/A)
Patients with musculoskeletal pain	70	100	40	70.0% (49)	2.9% (2)	27.1% (19)
Healthy people	16	30	2	93.8% (15)	0.0% (0)	6.3% (1)
For groups with allele (A) and without it: $\chi^2 = 3.859$; $p = 0.060$; OR = 6.429; 95% CI [0.797; 51.860]. For groups with and without allele (C): $\chi^2 = 3.185$; $p = 0.103$; OR = 0.179; 95% CI [0.022; 1.449]. For groups with and without genotype (A/A): $\chi^2 = 3.185$; $p = 0.103$; OR = 5.588; 95% CI [0.690; 45.256]. For groups with and without genotype (C/A): $\chi^2 = 0.468$; $p = 1.000$; OR and 95% CI are not calculated. For groups with and without genotype (C/C): $\chi^2 = 3.859$; $p = 0.060$; OR = 0.156; 95% CI [0.019; 1.255]						
Ген COL1A1 G-1245T (rs1800012)						
	n	Allele frequency		Genotype frequency		
		(T)	(G)	(T/T)	(G/T)	(G/G)
Patients with musculoskeletal pain	70	112	28	62.9% (44)	34.3% (24)	2.9% (2)
Healthy people	16	23	9	50.0% (8)	43.8% (7)	6.3% (1)
For groups with and without allele (G): $\chi^2 = 0.901$; $p = 0.343$; OR = 0.591; 95% CI [0.198; 1.763]. For groups with and without allele (T): $\chi^2 = 0.445$; $p = 0.465$; OR = 2.267; 95% CI [0.193; 26.656]. For groups with and without genotype (G/G): $\chi^2 = 0.445$; $p = 0.465$; OR = 0.441; 95% CI [0.038; 5.188]. For groups with and without genotype (G/T): $\chi^2 = 0.506$; $p = 0.477$; OR = 0.671; 95% CI [0.222; 2.024]. For groups with and without genotype (T/T): $\chi^2 = 0.901$; $p = 0.343$; OR = 1.692; 95% CI [0.567; 5.050]						
Ген VDR: 283 (BsmI)						
	n	Allele frequency		Genotype frequency		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Patients with musculoskeletal pain	69	71	67	18.8% (13)	65.2% (45)	15.9% (11)
Healthy people	16	24	8	50.0% (8)	50.0% (8)	0.0% (0)
For groups with and without allele (A): $\chi^2 = 6.779$; $p = 0.020$; OR = 4.308; 95% CI [1.363; 13.616]. For groups with and without allele (G): $\chi^2 = 2.930$; $p = 0.115$; OR and 95% CI are not calculated. For groups with and without genotype (A/A): $\chi^2 = 2.930$; $p = 0.115$; OR and 95% CI are not calculated. For groups with and without genotype (G/A): $\chi^2 = 1.281$; $p = 0.258$; OR = 1.875; 95% CI [0.625; 5.622]. For groups with and without genotype (G/G): $\chi^2 = 6.779$; $p = 0.020$; OR = 0.232; 95% CI [0.072; 0.73]						

В последние десятилетия выявлены различные аллельные полиморфизмы гена VDR при дегенерации МПД. L. Vieira и соавт. (2014) обнаружили, что полиморфизм FokI гена VDR (замена цитозина на тимин в экзоне 2) приводит к изменению молекулярной массы белка и нарушению его функции, а также связан с повышением риска развития дегенеративных изменений МПД в 1,58 раза [22]. В исследовании V. Eser и соавт. (2010) показано, что генотип FF гена VDR ассоциирован с легким, тогда как генотип ff — с резко выраженным дегенеративным процессом [23]. По результатам исследования T. Videman и соавт. (2001), полиморфизм TaqI гена VDR (rs731236) приводит к развитию дегенеративных изменений в МПД, включая разрыв фиброзного кольца [24]. Y. Kawaguchi и соавт. (2002) обнаружили, что полиморфизм ApaI в восьмом интроне гена VDR связан с повышенным риском дегенерации МПД [25]. Исследование R. Castillo-Avila с соавт. (2021) подтвердило, что полиморфизмы TaqI и ApaI ассоциированы с развитием дегенеративных изменений позвоночника [26].

Проведенное нами молекулярно-генетическое исследование показало, что хроническая скелетно-мышечная боль в спине у молодых пациентов из русской популяции находится в генетической связи с аллелем А гена рецептора витамина D (VDR: 283 (BsmI)) ($\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ = 4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]). Эта связь не свидетельствует об абсолютной предрасположенности к данному заболеванию, а, вероятно, предполагает наличие генетически обусловленной более высокой восприимчивости при воздействии других факторов риска.

Таким образом, признавая перспективность молекулярно-генетической диагностики дегенеративной патологии позвоночника, следует отметить, что пока этот подход все же носит преимущественно исследовательский характер и не вошел в реальную клиническую практику. В первую очередь выявление аллельных вариантов «генов предрасположенности» к деструкции МПД должно комбинироваться с современными методами нейровизуализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ravindra V.M., Senglaub S.S., Rattani A., Dewan M.C., Härtl R., Bisson E. et al. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global Spine J.* 2018;8(8):784–794. doi: 10.1177/2192568218770769
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Головачева В.А. и др. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Рекомендации Росийского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):15–24. [Parfenov V.A., Yakhno N.N., Davydov O.S., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Golovacheva V.A. et al. Discogenic lumbosacral radiculopathy. Recommendations of the Russian Association for the Study of Pain (RSSP). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):15–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-15-24>

3. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769–81. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.002
4. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., Latimer J., Koes B.W., Steffens D., Ferreira M.L. Can Recurrence After an Acute Episode of Low Back Pain Be Predicted? *Phys Ther.* 2017;97(9):889–895. doi: 10.1093/ptj/pzx067
5. Battié M.C., Joshi A.B., Gibbons L.E.; ISSLS Degenerative Disc Disease: What is in a Name? Degenerative Spinal Phenotypes Group. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(21):1523–1529. doi: 10.1097/BRS.00000000000003103
6. Teles Filho R.V., Abe G.M., Daher M.T. Genetic Influence in Disc Degeneration — Systematic Review of Literature. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2020;55(2):131–138. doi: 10.1055/s-0039-1692626
7. Wáng Y.X., Wáng J.Q., Káplár Z. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: evidences based on synthetic literature review. *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(2):199–206. doi: 10.21037/qims.2016.04.06
8. Alazami A.M., Al-Qattan S.M., Faqeih E., Alhashem A., Alshammari M., Alzahrani F. et al. Expanding the clinical and genetic heterogeneity of hereditary disorders of connective tissue. *Hum Genet.* 2016;135(5):525–540. doi: 10.1007/s00439-016-1660-z
9. Kepler C.K., Ponnappan R.K., Tannoury C.A., Risbud M.V., Anderson D.G. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 2013;13(3):318–30. doi: 10.1016/j.spinee.2012.12.003
10. Kalichman L., Hunter D.J. The genetics of intervertebral disc degeneration. Associated genes. *Joint Bone Spine.* 2008;75(4):388–96. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.11.002
11. Kalb S., Martirosyan N.L., Kalani M.Y., Broc G.G., Theodore N. Genetics of the degenerated intervertebral disc. *World Neurosurg.* 2012;77(3–4):491–501. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.014
12. Pluijm S.M., van Essen H.W., Bravenboer N., Uitterlinden A.G., Smit J.H., Pols H.A., Lips P. Collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):71–7. doi: 10.1136/ard.2002.002287
13. Tilkeridis C., Bei T., Garantziotis S., Stratakis C.A. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet.* 2005;42(7):e44. doi: 10.1136/jmg.2005.033225
14. Toktaş Z.O., Ekşi M.Ş., Yılmaz B., Demir M.K., Özgen S., Kılıç T., Konya D. Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration in Southern European Ancestor. *Eur Spine J.* 2015;24(11):2432–41. doi: 10.1007/s00586-015-4206-5
15. Jin H., van't Hof R.J., Albagha O.M., Ralston S.H. Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis. *Hum Mol Genet.* 2009;18(15):2729–38. doi: 10.1093/hmg/ddp205
16. Eskola P.J., Kjaer P., Sorensen J.S., Okuloff A., Wedderkopp N., Daavittila I. et al. Gender difference in genetic association between IL1A variant and early lumbar disc degeneration: a three-year follow-up. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2012;3(3):195–204. PMID: 23050050.
17. Janeczko Ł., Janeczko M., Chrzanowski R., Zieliński G. The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(1):60–2. doi: 10.1016/j.pjnns.2013.04.001
18. Solovieva S., Lohiniva J., Leino-Arjas P., Raininko R., Luoma K., Ala-Kokko L., Riihimäki H. Intervertebral disc degeneration in relation to the COL9A3 and the IL-1ss gene polymorphisms. *Eur Spine J.* 2006;15(5):613–9. doi: 10.1007/s00586-005-0988-1
19. Eskola P.J., Lemmelä S., Kjaer P., Solovieva S., Männikkö M., Tommerup N. et al. Genetic association studies in lumbar disc degeneration: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(11):e49995. doi: 10.1371/journal.pone.0049995

20. Xu G., Mei Q., Zhou D., Wu J., Han L. Vitamin D receptor gene and aggrecan gene polymorphisms and the risk of intervertebral disc degeneration — a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):e50243. doi: 10.1371/journal.pone.0050243
21. Cheung K.M., Chan D., Karppinen J., Chen Y., Jim J.J., Yip S.P. et al. Association of the Taq I allele in vitamin D receptor with degenerative disc disease and disc bulge in a Chinese population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(10):1143–8. doi: 10.1097/01.brs.0000216530.41838.d3
22. Vieira L.A., De Marchi P.L., dos Santos A.A., Christofolini D.M., Barbosa C.P., Fonseca F.L. et al. Analysis of FokI polymorphism of vitamin D receptor gene in intervertebral disc degeneration. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(9):625–9. doi: 10.1089/gtmb.2014.0030
23. Eser B., Cora T., Eser O., Kalkan E., Haktanir A., Erdogan M.O., Solak M. Association of the polymorphisms of vitamin D receptor and aggrecan genes with degenerative disc disease. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010;14(3):313–7. doi: 10.1089/gtmb.2009.0202
24. Videman T., Gibbons L.E., Battié M.C., Maravilla K., Vanninen E., Leppävuori J. et al. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(3):E7–E12. doi: 10.1097/00007632-200102010-00003
25. Kawaguchi Y., Kanamori M., Ishihara H., Ohmori K., Matsui H., Kimura T. The association of lumbar disc disease with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84(11):2022–8. doi: 10.2106/00004623-200211000-00018
26. Castillo-Avila R.G., González-Castro T.B., Tovilla-Zárate C.A., Juárez-Rojop I.E., López-Narváez M.L., Rodríguez-Pérez J.M., Pérez-Hernández N. The role of TaqI, ApaI and BsmI polymorphisms of VDR gene in lumbar spine pathologies: systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2021;30(7):2049–2059. doi: 10.1007/s00586-021-06872-7

Поступила 27.08.2023
Принята к печати 08.09.2023