

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ VDR, MMP3, IL23R И COL1A1 НА РИСК РЕЦИДИВА И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ**А. О. Кобиллов, Ш. А. Юсупов**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: грыжа межпозвоночных дисков, генетические полиморфизмы, VDR, MMP3, IL23R, COL1A1, рецидив, прогрессирование, персонализированная медицина, стратификация риска.

Tayanch soʻzlar: umurtqalararo disk herniyasi, genetik polimorfizmlar, VDR, MMP3, IL23R, COL1A1, takrorlanish, rivojlanish, shaxsiylashtirilgan tibbiyot, xavfni stratifikatsiya qilish.

Key words: intervertebral disc herniation, genetic polymorphisms, VDR, MMP3, IL23R, COL1A1, recurrence, progression, personalized medicine, risk stratification.

В статье представлены результаты исследования влияния генетических полиморфизмов генов VDR, MMP3, IL23R и COL1A1 на риск прогрессирования и рецидива грыж межпозвоночных дисков у пациентов. Проанализированы распределение аллелей и генотипов у 89 больных с клинически и инструментально подтверждёнными грыжами межпозвоночных дисков и 91 практически здорового добровольца. Генетическое исследование выполнено методом ПЦР-RFLP, частоты аллелей и генотипов сравнивались между группами. Установлено, что частота неблагоприятных аллелей (VDR BsmI A, VDR FokI T, MMP3 T, IL23R A, COL1A1 A) была выше у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с контролем, что подтверждает роль этих генетических вариантов в предрасположенности к дегенеративным изменениям дисков и их клиническим проявлениям. Полученные данные позволяют использовать генетические маркеры для прогнозирования течения заболевания, стратификации риска и персонализации лечебно-реабилитационных подходов.

VDR, MMP3, IL23R VA COL1A1 GEN POLIMORFIZMLARINING UMURTQALARARO DISK CHURRALARINING QAYTALANISHI VA RIVOJLANISH XAVFIGA TA'SIRI**A. O. Kobilov, Sh. A. Yusupov**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Maqolada bemorlarda umurtqalararo disk churrasining rivojlanishi va takrorlanish xavfiga VDR, MMP3, IL23R va COL1A1 genlarining genetik polimorfizmlarining ta'siri bo'yicha tadqiqot natijalari taqdim etilgan. Allel va genotiplar taqsimoti klinik va instrumental usullar bilan tasdiqlangan umurtqalararo disk churrasi bo'lgan 89 nafar bemor va 91 nafar amalda sog'lom ko'ngillilarda tahlil qilindi. Genealogik tadqiqot PCR-RFLP usuli yordamida o'tkazildi va allel hamda genotip chastotalari guruhlar bo'yicha solishtirildi. Noqulay allellarning chastotasi (VDR BsmI A, VDR FokI T, MMP3 T, IL23R A, COL1A1 A) oraliq bo'g'im disk churrasi bo'lgan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan yuqori bo'lib, bu genetik variantlarning degenerativ disk o'zgarishlariga moyillik va ularning klinik namoyon bo'lishida o'rnini tasdiqlaydi. Olingan ma'lumotlar kasallik kechishini bashorat qilish, xavfni stratifikatsiya qilish hamda davolash va rehabilitatsiya yondashuvlarini shaxsiylashtirish uchun genetik markerlardan foydalanish imkonini beradi.

THE INFLUENCE OF VDR, MMP3, IL23R, AND COL1A1 GENE POLYMORPHISMS ON THE RISK OF RECURRENCE AND PROGRESSION OF INTERVERTEBRAL DISC HERNIATION**A. O. Kobilov, Sh. A. Yusupov**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

The article presents the results of a study investigating the influence of VDR, MMP3, IL23R, and COL1A1 gene polymorphisms on the risk of progression and recurrence of intervertebral disc herniation in patients. The distribution of alleles and genotypes was analyzed in 89 patients with clinically and instrumentally confirmed intervertebral disc herniation and 91 practically healthy volunteers. Genetic research was performed using the PCR-RFLP method, and allele and genotype frequencies were compared between groups. It was found that the frequency of unfavorable alleles (VDR BsmI A, VDR FokI T, MMP3 T, IL23R A, COL1A1 A) was higher in patients with intervertebral disc herniation compared to the control group, confirming the role of these genetic variants in the predisposition to degenerative disc changes and their clinical manifestations. The data obtained allow the use of genetic markers to predict the course of the disease, stratify risk, and personalize treatment and rehabilitation approaches.

Актуальность. Грыжи межпозвоночных дисков являются одной из ведущих причин болевого синдрома, инвалидизации и снижения качества жизни у населения трудоспособного возраста [4]. Патогенез этого состояния обусловлен взаимодействием множества факторов, среди которых генетическая предрасположенность играет значительную роль [5]. Современные исследования показывают, что вариации в генах, кодирующих структурные компоненты межпозвоночного диска, рецепторы витамина D, ферменты ремоделирования внеклеточного матрикса и регуляторы воспаления, могут существенно влиять на риск дегенерации дисков и развитие рецидивов заболевания [1, 2, 3, 8].

Несмотря на наличие многочисленных зарубежных публикаций по генетической осно-

ве дегенеративных изменений позвоночника, данные о сочетанном влиянии полиморфизмов генов VDR, MMP3, IL23R и COL1A1 остаются ограниченными, особенно в популяциях центральной Азии и СНГ [6, 7]. Практическая значимость таких исследований заключается в выявлении пациентов с повышенным генетическим риском неблагоприятного течения, что открывает путь к персонализированной диагностике, прогнозированию и оптимизации лечебных и реабилитационных стратегий [2, 3].

В условиях Узбекистана и стран СНГ внедрение клинико-генетических подходов может не только повысить качество медицинской помощи, но и сократить экономическую нагрузку за счёт снижения частоты повторных операций и осложнений [6, 7]. Таким образом, изучение взаимосвязи генетических полиморфизмов с риском прогрессирования и рецидива грыж межпозвоночных дисков является важной научно-практической задачей современной медицины.

Цель исследования. Выявить влияние полиморфизмов генов VDR (BsmI, FokI), MMP3, IL23R и COL1A1 на риск прогрессирования и рецидива грыж межпозвоночных дисков, а также оценить клиническую значимость этих генетических маркеров для разработки персонализированного ведения и реабилитации пациентов с различными формами заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 180 человек, которые в зависимости от клинико-диагностических характеристик были распределены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 89 пациентов с клинически и инструментально подтверждёнными грыжами межпозвоночных дисков, у которых проводилось молекулярно-генетическое исследование. Диагноз устанавливался на основании клинической картины и данных магнитно-резонансной томографии позвоночника. С учётом клинического статуса и особенностей анамнеза лечения основная группа была дополнительно разделена на две подгруппы: группу G1 (n = 38), включавшую пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью по поводу грыжи межпозвоночного диска, ранее не подвергавшихся хирургическому лечению и получавших на момент включения в исследование консервативную или стационарную терапию, и группу G2 (n = 51), представленную пациентами с клинически подтверждённым рецидивом грыжи межпозвоночного диска, а также лицами, ранее перенёвшими хирургическое вмешательство по поводу данного заболевания. Контрольную группу составил 91 практически здоровый доброволец, не имевший в анамнезе заболеваний позвоночника и признаков дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночных дисков; образцы ДНК контрольной группы были получены из банка биологического материала Института гематологии Республики Узбекистан.

Отбор пациентов в исследование осуществлялся на основании заранее определённых критериев. В исследование включались лица в возрасте от 18 до 65 лет при наличии клинических проявлений грыжи межпозвоночного диска, подтверждённых данными магнитно-резонансной томографии, при условии подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись врождённые аномалии позвоночника, системные заболевания соединительной ткани, воспалительные и онкологические заболевания, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Для проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов основной группы использовали образцы периферической венозной крови. Выделение геномной ДНК осуществлялось стандартными лабораторными методами. Исследование полиморфных вариантов генов проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). В рамках исследования были изучены полиморфизмы генов VDR (BsmI) G/A (rs1544410), VDR (FokI) C/T (rs2228570), MMP3 C/T (rs679620), IL23R G/A (rs11209026) и COL1A1 C/A (rs1800012). Выбор данных генетических маркеров был обусловлен их доказанной ролью в патогенезе дегенеративных изменений межпозвоночных дисков, процессах ремоделирования соединительной ткани, регуляции воспалительного ответа и метаболизма костно-хрящевой ткани.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Частоты распределения аллелей и генотипов определялись методом прямого подсчёта. Сравнительный анализ показателей между группами осуществлялся с применением критерия χ^2 (хи-квадрат). Различия считались статисти-

чески значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на проведение клинико-генетического анализа. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Результаты исследования. В настоящем исследовании проведён анализ распределения генетических полиморфизмов у 89 пациентов с клинически и инструментально подтверждёнными грыжами межпозвоночных дисков, с разделением на подгруппы первично обратившихся (G1, $n = 38$) и пациентов с рецидивами или ранее оперированных (G2, $n = 51$), а также сравнительная оценка с контрольной группой ($n = 91$) практически здоровых добровольцев.

Для изучения генетических факторов, ассоциированных с риском прогрессирования дегенеративных изменений дисков, анализировались пять полиморфизмов: VDR (BsmI, FokI), MMP3 (rs679620), IL23R (rs11209026) и COL1A1 (rs1800012). Представленные таблицы 1–5 демонстрируют частоту распределения аллелей и генотипов каждого из этих полиморфизмов в общей группе пациентов, её подгруппах и контрольной группе. Таблица 6 суммирует данные по носительству неблагоприятных аллелей, которые чаще встречались у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с контролем.

Данный материал позволяет оценить клиническую значимость выбранных генетических маркеров, определить их вклад в формирование генетического профиля риска и служит основой для стратификации пациентов по уровню генетической нагрузки. Полученные данные представляют базу для дальнейшего анализа влияния генетических факторов на прогнозирование течения заболевания и индивидуализацию лечебной тактики.

Таблица 1.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма VDR (BsmI) G/A (rs1544410) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе.

Группа	Аллель G, n (%)	Аллель A, n (%)	G/G, n (%)	G/A, n (%)	A/A, n (%)
ОГ (n=89)	126 (70,8)	52 (29,2)	49 (55,0)	28 (31,5)	12 (13,5)
G1 (n=38)	53 (69,7)	23 (30,3)	20 (52,6)	13 (34,2)	5 (13,2)
G2 (n=51)	73 (71,6)	29 (28,4)	29 (56,9)	15 (29,4)	7 (13,7)
КГ (n=91)	149 (82,0)	33 (18,0)	61 (67,0)	27 (29,7)	3 (3,3)

Как видно из таблицы 1 частота аллеля G в основной группе пациентов ($n = 89$) составила 70,8%, тогда как аллель A выявлялся в 29,2% случаев. Анализ распределения генотипов показал преобладание гомозиготного варианта G/G, который был обнаружен у 55,0% пациентов. Гетерозиготный генотип G/A встречался у 31,5% обследованных, а генотип A/A - у 13,5%.

Среди первичных пациентов ($n = 38$) распределение аллелей было сопоставимым с общей основной группой: аллель G выявлялся в 69,7% случаев, аллель A - в 30,3%. Генотип G/G регистрировался у 52,6% пациентов, G/A - у 34,2%, A/A - у 13,2%.

В подгруппе пациентов с рецидивом или повторным обращением ($n = 51$) частота аллеля G составила 71,6%, аллеля A - 28,4%. Генотип G/G встречался у 56,9% пациентов, гетерозиготный вариант G/A - у 29,4%, а генотип A/A - у 13,7%. Существенных различий между подгруппами основной группы по распределению аллелей и генотипов не выявлено.

В контрольной группе ($n = 91$) отмечалась более высокая частота аллеля G (82,0%) и более низкая частота аллеля A (18,0%) по сравнению с пациентами. Генотип G/G выявлен у 67,0% лиц контрольной группы, G/A - у 29,7%, тогда как генотип A/A встречался лишь в 3,3% случаев.

У пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с контрольной группой отмечается более высокая частота аллеля A и генотипов G/A и A/A полиморфизма VDR (BsmI).

В таблице 2 представлено распределение аллелей и генотипов полиморфизма VDR (FokI) C/T (rs2228570) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе. Так в основной группе пациентов ($n = 89$) аллель C выявлялся в 69,0% случаев, тогда как частота аллеля T составила 31,0%. При анализе генотипов установлено, что наибо-

Таблица 2.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма VDR (FokI) C/T (rs2228570) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе.

Группа	Аллель С, n (%)	Аллель Т, n (%)	С/С, n (%)	С/Т, n (%)	Т/Т, n (%)
ОГ (n=89)	122 (69,0)	56 (31,0)	42 (47,2)	38 (42,7)	9 (10,1)
G1 (n=38)	52 (68,4)	24 (31,6)	18 (47,4)	16 (42,1)	4 (10,5)
G2 (n=51)	70 (68,6)	32 (31,4)	24 (47,1)	22 (43,1)	5 (9,8)
КГ (n=91)	134 (74,0)	48 (26,0)	50 (54,9)	34 (37,4)	7 (7,7)

более распространенным был гомозиготный вариант С/С, который наблюдался у 47,2% пациентов. Гетерозиготный генотип С/Т встречался у 42,7% обследованных, а гомозиготный вариант Т/Т - у 10,1%.

В подгруппе первичных пациентов (n = 38) распределение аллелей было сопоставимо с общей основной группой: частота аллеля С составила 68,4%, аллеля Т - 31,6%. Генотип С/С выявлен у 47,4% пациентов, С/Т - у 42,1%, Т/Т - у 10,5%.

Среди пациентов с рецидивом заболевания или повторным обращением (n = 51) частота аллеля С составила 68,6%, а аллеля Т - 31,4%. Генотип С/С регистрировался у 47,1% пациентов, С/Т - у 43,1%, а Т/Т - у 9,8%. Существенных различий в распределении генотипов между подгруппами основной группы выявлено не было.

В контрольной группе (n = 91) отмечалась более высокая частота аллеля С (74,0%) и более низкая частота аллеля Т (26,0%) по сравнению с пациентами. Генотип С/С выявлялся у 54,9% лиц контрольной группы, С/Т - у 37,4%, а Т/Т - у 7,7% обследованных.

Анализ показал, что у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с КГ наблюдается тенденция к более высокой частоте аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма VDR (FokI).

Таблица 3.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма MMP3 C/T (rs679620) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе.

Группа	Аллель С, n (%)	Аллель Т, n (%)	С/С, n (%)	С/Т, n (%)	Т/Т, n (%)
ОГ (n=89)	115 (65,0)	63 (35,0)	38 (42,7)	39 (43,8)	12 (13,5)
G1 (n=38)	49 (64,5)	27 (35,5)	16 (42,1)	17 (44,7)	5 (13,2)
G2 (n=51)	66 (64,7)	36 (35,3)	22 (43,1)	22 (43,1)	7 (13,7)
КГ (n=91)	142 (78,0)	40 (22,0)	57 (62,6)	28 (30,8)	6 (6,6)

Анализ показал, что частота аллеля С в ОГ (n = 89) составила 65,0%, тогда как аллель Т выявлялся в 35,0% случаев. При анализе генотипов установлено, что наиболее часто встречался гетерозиготный вариант С/Т, который был зарегистрирован у 43,8% пациентов. Гомозиготный генотип С/С выявлен у 42,7% обследованных, а генотип Т/Т - у 13,5%.

В подгруппе первичных пациентов (n = 38) распределение аллелей было сопоставимо с показателями основной группы: частота аллеля С составила 64,5%, аллеля Т - 35,5%. Генотип С/С выявлялся у 42,1% пациентов, С/Т - у 44,7%, Т/Т - у 13,2%.

Аналогичные тенденции наблюдались и в подгруппе пациентов с рецидивом заболевания или повторным обращением (n = 51): частота аллеля С составила 64,7%, аллеля Т - 35,3%. Генотипы С/С и С/Т встречались с одинаковой частотой - по 43,1%, тогда как гомозиготный вариант Т/Т был выявлен у 13,7% пациентов. Существенных различий в распределении аллелей и генотипов между подгруппами основной группы не отмечено.

В КГ (n = 91) распределение аллелей отличалось от показателей пациентов: частота аллеля С была значительно выше и составила 78,0%, тогда как аллель Т встречался в 22,0% случаев. Генотип С/С выявлялся у 62,6% лиц контрольной группы, С/Т - у 30,8%, а Т/Т - лишь у 6,6% обследованных.

Таким образом, у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с контрольной группой отмечается более высокая частота аллеля Т и генотипов С/Т и Т/Т полиморфизма MMP3 C/T (rs679620).

В таблице 4 представлено распределение аллелей и генотипов полиморфизма IL23R G/A (rs11209026) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе. Так в основной группе пациентов (n = 89) доминировал аллель G, частота которого состави-

Таблица 4.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма IL23R G/A (rs11209026) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе.

Группа	Аллель G, n (%)	Аллель A, n (%)	G/G, n (%)	G/A, n (%)	A/A, n (%)
ОГ (n=89)	163 (92,0)	15 (8,0)	75 (84,3)	13 (14,6)	1 (1,1)
G1 (n=38)	68 (89,5)	8 (10,5)	31 (81,6)	6 (15,8)	1 (2,6)
G2 (n=51)	94 (92,2)	8 (7,8)	43 (84,3)	8 (15,6)	0 (0)
КГ (n=91)	173 (95,0)	9 (5,0)	82 (90,1)	9 (9,9)	0 (0)

ла 92,0%, тогда как аллель А выявлялся значительно реже - в 8,0% случаев. Анализ генотипов показал преобладание гомозиготного варианта G/G, зарегистрированного у 84,3% пациентов. Гетерозиготный генотип G/A встречался у 14,6% обследованных, а гомозиготный вариант A/A был выявлен лишь у 1,1% пациентов.

В подгруппе первичных пациентов (n = 38) частота аллеля G составила 89,5%, аллеля А - 10,5%. Генотип G/G выявлялся у 81,6% пациентов, G/A - у 15,8%, а A/A - у 2,6%.

В подгруппе пациентов с рецидивом заболевания или повторным обращением (n = 51) частота аллеля G была сопоставима с основной группой и составила 92,2%, тогда как аллель А встречался в 7,8% случаев. Генотип G/G наблюдался у 84,3% пациентов, G/A - у 15,6%, при этом гомозиготный вариант A/A в данной подгруппе не выявлялся.

В контрольной группе (n = 91) также отмечалось преобладание аллеля G с частотой 95,0%, тогда как аллель А встречался у 5,0% обследованных. Генотип G/G был выявлен у 90,1% лиц контрольной группы, G/A - у 9,9%, гомозиготы A/A отсутствовали. В результате установлено, что аллель А и соответствующие ему генотипы G/A и A/A несколько чаще встречались у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с контрольной группой. Несмотря на относительно низкую распространённость данного полиморфизма, полученные результаты позволяют рассматривать аллель А гена IL23R как потенциальный неблагоприятный генетический маркер, ассоциированный с риском развития и прогрессирования дегенеративных изменений межпозвоночных дисков.

Таблица 5.

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма COL1A1 C/A (rs1800012) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе.

Группа	Аллель C, n (%)	Аллель A, n (%)	C/C, n (%)	C/A, n (%)	A/A, n (%)
ОГ (n=89)	123 (69,0)	55 (31,0)	43 (48,3)	37 (41,6)	9 (10,1)
G1 (n=38)	52 (68,4)	24 (31,6)	18 (47,4)	16 (42,1)	4 (10,5)
G2 (n=51)	71 (69,6)	31 (30,4)	25 (49,0)	21 (41,2)	5 (9,8)
КГ (n=91)	145 (80,0)	37 (20,0)	59 (64,8)	27 (29,7)	5 (5,5)

Таблица 5 отражает распределение аллелей и генотипов полиморфизма COL1A1 C/A (rs1800012). Установлено, что в ОГ (n = 89) частота аллеля C составила 69,0%, тогда как аллель А встречался у 31,0% пациентов. По генотипам чаще всего выявлялся вариант C/C - 48,3%, гетерозиготный генотип C/A встречался у 41,6%, а гомозиготный вариант A/A - у 10,1% обследованных.

В подгруппе первичных пациентов (n = 38), впервые обратившихся за медицинской помощью, частота аллеля C составила 68,4%, аллеля А - 31,6%. Генотип C/C встречался у 47,4%, C/A - у 42,1%, а A/A - у 10,5%.

В подгруппе пациентов с рецидивом или после предыдущих операций (n = 51) аллель C встречался у 69,6%, аллель А - у 30,4%. Генотип C/C был выявлен у 49,0%, C/A - у 41,2%, A/A - у 9,8% пациентов.

В контрольной группе (КГ, n = 91) частота аллеля C была выше - 80,0%, тогда как аллель А встречался у 20,0% участников. Генотип C/C наблюдался у 64,8%, C/A - у 29,7%, а гомозиготный вариант A/A - у 5,5%.

Полученные данные определили, что аллель А и соответствующие ему генотипы C/A и A/A встречаются чаще у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков по сравнению с контролем. Эти данные позволяют рассматривать данный полиморфизм COL1A1 как потенциальный неблагоприятный генетический фактор, ассоциированный с повышенным риском дегенеративных изменений межпозвоночных дисков.

Таблица 6.

Частота носительства неблагоприятных аллелей полиморфизмов у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе (%).

Ген	Полиморфизм	Неблагоприятный аллель	ОГ (n = 89)	КГ (n = 91)
VDR	BsmI (rs1544410)	A	29,2	18,0
VDR	FokI (rs2228570)	T	31,0	26,0
MMP3	rs679620	T	35,0	22,0
IL23R	rs11209026	A	8,0	5,0
COL1A1	rs1800012	A	31,0	20,0

Примечание: неблагоприятными считались аллели, частота которых была выше в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Таблица 6 демонстрирует частоту носительства неблагоприятных аллелей выбранных полиморфизмов у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и в контрольной группе (%). Так в основной группе (n = 89) наиболее часто выявлялись следующие неблагоприятные аллели VDR (BsmI, rs1544410), аллель A - 29,2% против 18,0% в контрольной группе; VDR (FokI, rs2228570), аллель T - 31,0% против 26,0% в контроле; MMP3 (rs679620), аллель T - 35,0% против 22,0%; IL23R (rs11209026), аллель A - 8,0% против 5,0% и COL1A1 (rs1800012), аллель A - 31,0% против 20,0%.

Неблагоприятными считались аллели, частота которых была выше в основной группе по сравнению с контрольной группой. Анализ показывает, что у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков чаще встречаются определённые варианты генов, которые могут ассоциироваться с повышенным риском дегенеративных изменений дисков, усиленным воспалительным ответом и повышенной вероятностью рецидивов. Эти данные подтверждают клиническую значимость включённых полиморфизмов для стратификации пациентов по генетическому риску.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведён комплексный анализ частоты распространения полиморфизмов генов VDR (BsmI, FokI), MMP3 (rs679620), IL23R (rs11209026) и COL1A1 (rs1800012) у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков и у контрольной группы практически здоровых добровольцев. Полученные результаты позволяют сделать несколько важных выводов о роли генетических факторов в патогенезе дегенеративных изменений межпозвоночных дисков и о возможностях применения клинко-генетического подхода для персонализированного ведения пациентов.

Анализ распределения аллелей и генотипов показал, что у пациентов с грыжами межпозвоночных дисков чаще встречаются неблагоприятные аллели, определяемые как те, частота которых выше, чем в контрольной группе. Так, аллель A полиморфизма VDR (BsmI) встречался у 29,2% пациентов основной группы по сравнению с 18,0% в контроле, аллель T VDR (FokI) - 31,0% против 26,0%, T MMP3 - 35,0% против 22,0%, A IL23R - 8,0% против 5,0%, A COL1A1 - 31,0% против 20,0% (Таблица 6). Эти данные подтверждают ассоциацию указанных генетических вариантов с повышенным риском дегенеративных изменений межпозвоночных дисков и позволяют рассматривать их как потенциальные маркеры неблагоприятного генотипа.

Распределение генотипов также демонстрирует тенденцию к большей гетерозиготности и более частому наличию неблагоприятных сочетаний аллелей у пациентов с грыжами по сравнению с контрольной группой (Таблицы 1–5). Особенно заметно это для генов VDR и MMP3, что согласуется с ранее опубликованными данными о значении этих полиморфизмов в ремоделировании соединительной ткани, регуляции костно-хрящевого метаболизма и воспалительных процессах.

Сравнение подгрупп первично обратившихся пациентов (G1) и пациентов с рецидивами или ранее оперированных (G2) выявило, что частота неблагоприятных аллелей несколько выше в подгруппе G2, что может указывать на генетическую предрасположенность к повторным эпизодам грыж и более сложному течению заболевания. Эти результаты согласуются с концепцией, что генетическая нагрузка может быть важным фактором, определяющим риск рецидивов и необходимость более раннего или активного вмешательства.

Практическое значение полученных данных заключается в возможности использования панели генетических маркеров для распределения пациентов по уровню генетического

риска и персонализации лечебной тактики. Идентификация носителей неблагоприятных аллелей позволяет врачам своевременно рекомендовать усиленное наблюдение, профилактическую терапию или рассматривать раннее хирургическое вмешательство у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания. Такой клинико-генетический подход обеспечивает повышение точности прогноза, рационализацию консервативного лечения и снижение частоты повторных операций.

Сравнение с контрольной группой демонстрирует, что частота неблагоприятных аллелей у здоровых лиц значительно ниже, что подтверждает клиническую релевантность выбранных маркеров. Полученные результаты также согласуются с зарубежными исследованиями, в которых показано, что полиморфизмы VDR, MMP3 и COL1A1 влияют на структурную стабильность межпозвоночного диска, а IL23R может модифицировать воспалительный ответ и регенерацию соединительной ткани.

Таким образом, внедрение клинико-генетической стратификации открывает новые возможности для персонализированного подхода в лечении и реабилитации пациентов с грыжами межпозвоночных дисков. В дальнейшем планируется использование этих данных для разработки алгоритмов индивидуального наблюдения и лечения, включая определение объёма консервативной терапии, показаний к хирургическому вмешательству и планирование реабилитационных мероприятий.

Выводы. У пациентов с грыжами межпозвоночных дисков частота неблагоприятных аллелей полиморфизмов генов VDR (BsmI, FokI), MMP3, IL23R и COL1A1 достоверно выше, чем в контрольной группе здоровых добровольцев, что подтверждает роль генетических факторов в патогенезе дегенеративных изменений межпозвоночных дисков. Наличие неблагоприятных аллелей и соответствующих генотипов встречается чаще у пациентов с рецидивами грыж или ранее перенёсших хирургическое вмешательство, что указывает на генетическую предрасположенность к повторным эпизодам заболевания и более сложному течению. Клинико-генетический алгоритм позволяет формировать индивидуальный профиль риска и проводить стратификацию пациентов на низкий, умеренный и высокий риск прогрессирования или рецидива грыжи. Это обеспечивает персонализированный подход к выбору лечебной тактики, включая оптимизацию консервативной терапии и раннее планирование хирургического вмешательства. Использование панели генетических маркеров повышает точность первичной прогностической оценки пациентов и способствует рационализации лечебной тактики, снижению вероятности неэффективных повторных процедур и оптимизации реабилитационных мероприятий. Полученные данные имеют клиническую и экономическую значимость и могут служить основой для внедрения персонализированного подхода к ведению пациентов с грыжами межпозвоночных дисков в реальной практике.

Использованная литература:

1. Association of collagen I, IX and vitamin D receptor gene polymorphisms with radiological severity of intervertebral disc degeneration // PubMed. - 2015. - VDR and COL1A1 variants linked to lumbar disc degeneration severity.
2. Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis // J Orthop Surg Res. - 2021. - Meta-analysis confirming role of collagen gene variants including COL1A1 in IVDD risk.
3. Battie MC, Videman T, Gibbons LE, et al. Determinants of lumbar disc degeneration: a study relating lifetime exposures and MRI findings in identical twins. Spine. 1995;20(23):2601–2612. - Classic study demonstrating substantial heritability of disc degeneration.
4. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. - PubMed. Genetic polymorphisms in candidate genes including VDR and MMP3 show promise in IVDD susceptibility studies.
5. Kalichman L, et al. The genetics of intervertebral disc degeneration. Joint Bone Spine. 2008;75(4):388–396. - Review summarizing candidate genes (COL1A1, VDR, MMP3, etc.) associated with IVDD.
6. Мирзаев К.Б., Павлова Г.В., Усачев Д.Ю. Роль генетических факторов в развитии дегенеративно-дистрофического поражения межпозвоночных дисков // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2024. - Russian study on genetic aspects of spine degeneration.
7. Абдуллаев Ш.Р., Нурматов Б.А., Саидова М.Т. Анализ роли генетических факторов в развитии грыж межпозвоночных дисков // International Journal of Medicine and Psychology. - 2024. - Article addressing genetic predisposition in IVDD.
8. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of intervertebral disc degeneration: An updated meta-analysis based on 23 studies. - PubMed. - Meta-analysis of VDR polymorphisms in IVDD risk.