УДК : 616.98 : 578.834.1 : 616.71 - 007.234 : 575

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА VDR C.IVS7 G>A С ПЕРЕНЕСЁННЫМ COVID-19 И ПОКАЗАТЕЛЯМИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Валиева Камола Нуруллаевна - *PhD, старший научный сотрудник, врач рентгендиагностического отделения,*
Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии, г.Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: Цель исследования. Оценить роль полиморфизма VDR c.IVS7 **G>A (rs1544410)** в развитии асептического остеонекроза крупных суставов, а также изучить его связь с минеральной плотностью костной ткани и показателями костного метаболизма у пациентов с учетом перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. В исследование были включены 98 пациентов с асептическим остеонекрозом крупных суставов, проходивших лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре травматологии и ортопедии (г. Ташкент) в 2020–2025 гг., и 95 условно здоровых лиц контрольной группы. Генотипирование полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) проводили методом ПЦР–РФЛП. Проанализированы распределение аллелей и генотипов, минеральная плотность костной ткани позвоночника и бедренной кости, а также уровни кальция, β-C-концевого телопептида коллагена I типа (β-CTX), 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] и С-реактивного белка (CRP) в зависимости от генотипа и наличия COVID-19 в анамнезе.

Результаты. У пациентов, перенёсших COVID-19, выявлена ассоциация полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) с развитием асептического остеонекроза: носительство минорного A-аллеля сопровождалось повышением риска заболевания, тогда как G-аллель проявлял тенденцию к протективному эффекту. У пациентов без COVID-19 достоверной связи между исследуемым полиморфизмом и заболеванием не установлено. Носители генотипа A/A характеризовались более ранним возрастом манифестации заболевания. Влияние полиморфизма на минеральную плотность костной ткани носило возраст- и полозависимый характер: наиболее выраженное снижение показателей выявлено у женщин старше 50 лет с генотипом A/A. Установлены генотип-зависимые особенности показателей кальциевого обмена и костного ремоделирования, тогда как различия уровней 25(OH)D и CRP между генотипами статистически значимыми не были.

Заключение. Полиморфизм VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) ассоциирован с повышенной предрасположенностью к асептическому остеонекрозу у пациентов, перенёсших COVID-19, и оказывает возраст- и полозависимое влияние на минеральную плотность костной ткани и показатели костного ремоделирования. Минорный A-аллель, особенно в составе генотипа A/A**,** может рассматриваться как потенциальный генетический маркер ранней манифестации заболевания и структурных нарушений костной ткани.

Ключевые слова: асептический некроз; рецептор витамина D; VDR; rs1544410; BsmI; минеральная плотность костной ткани; COVID-19; костное ремоделирование; витамин D; генетический полиморфизм.

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi. VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polimorfizmining yirik bo‘g‘imlar aseptik osteonekrozi rivojlanishidagi rolini baholash hamda uning koronavirus

infeksiyasi (COVID-19)ni boshdan kechirgan va boshdan kechirmagan bemorlarda suyak mineral zichligi va suyak metabolizmi ko‘rsatkichlari bilan bog‘liqligini o‘rganish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga 2020–2025-yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan travmatologiya va ortopediya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida (Toshkent shahri) davolangan yirik bo‘g‘imlar aseptik osteonekrozi bilan kasallangan 98 nafar bemor hamda 95 nafar shartli sog‘lom nazorat guruhi ishtirokchilari kiritildi. VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polimorfizmini genotiplash PZR–RFLP usuli yordamida amalga oshirildi. Allellar va genotiplar taqsimoti, umurtqa pog‘onasi va son suyagining mineral zichligi, shuningdek, kalsiy, β-C-terminal I tip kollagen telopeptidi (β-CTX), 25-gidroksivitamin D [25(OH)D] va C-reaktiv oqsil (CRP) darajalari genotip hamda COVID-19 anamnezi hisobga olingan holda tahlil qilindi.

Natijalar. COVID-19ni boshdan kechirgan bemorlarda VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polimorfizmining aseptik osteonekroz rivojlanishi bilan bog‘liqligi aniqlandi: minor A allelini tashuvchilarda kasallik rivojlanish xavfi yuqoriroq bo‘lgan, G alleli esa himoya qiluvchi ta’sirga moyillikni namoyon etgan. COVID-19ni boshdan kechirmagan bemorlarda mazkur polimorfizm bilan kasallik o‘rtasida ishonchli bog‘liqlik aniqlanmadi. A/A genotipiga ega bemorlarda kasallikning namoyon bo‘lish yoshi ancha erta ekanligi kuzatildi. Polimorfizmning suyak mineral zichligiga ta’siri yosh va jinsga bog‘liq bo‘lib, eng yaqqol pasayish 50 yoshdan katta ayollarda A/A genotipida qayd etildi. Shuningdek, kalsiy almashinuvi va suyak remodelatsiyasi ko‘rsatkichlarida genotipga bog‘liq farqlar aniqlandi, biroq 25(OH)D va CRP darajalari bo‘yicha statistik jihatdan ishonchli tafovutlar kuzatilmadi.

Xulosa. VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polimorfizmi COVID-19ni boshdan kechirgan bemorlarda aseptik osteonekrozga genetik moyillik bilan bog‘liq bo‘lib, suyak mineral zichligi va suyak remodelatsiyasi ko‘rsatkichlariga yosh hamda jinsga bog‘liq ta’sir ko‘rsatadi. Minor A alleli, ayniqsa A/A genotipi tarkibida, kasallikning erta namoyon bo‘lishi va suyak to‘qimasidagi strukturaviy o‘zgarishlarga moyillikning potensial genetik markeri sifatida qaralishi mumkin.

Kalit so‘zlar: aseptik osteonekroz; D vitamini retseptori; VDR; rs1544410; BsmI; suyak mineral zichligi; COVID-19; suyak remodelatsiyasi; D vitamini; genetik polimorfizm.

Background. The vitamin D receptor **(**VDR**)** plays a pivotal role in bone metabolism, calcium homeostasis, and immune regulation. The VDR c.IVS7 G>A (rs1544410, BsmI) polymorphism has been associated with variations in bone mineral density (BMD), vitamin D metabolism, and susceptibility to several skeletal and metabolic disorders. However, its contribution to the development of aseptic osteonecrosis, particularly following coronavirus disease (COVID-19), remains poorly understood.

Objective. To evaluate the role of the VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polymorphism in the development of aseptic osteonecrosis and to assess its association with bone metabolism parameters in patients with and without a history of COVID-19.

Materials and Methods. A total of 98 patients with post-COVID aseptic osteonecrosis of major joints treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Traumatology and Orthopedics (Tashkent, Uzbekistan) between 2020 and 2025 and 95 apparently healthy controls were enrolled. Genotyping of the VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polymorphism was performed using the PCR–RFLP method. Allele and genotype distributions, bone mineral density, serum calcium, β-C-terminal telopeptide of type I collagen (β-CTX), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], and C-reactive protein (CRP) concentrations were analyzed according to genotype.

Results. Among patients with a history of COVID-19, the A allele was associated with an increased risk of aseptic osteonecrosis, whereas the G allele demonstrated a protective trend. No significant association was observed in patients without previous COVID-19 infection. Carriers of the A/A genotype developed the disease at a younger age than carriers of the G/G and G/A genotypes. The influence of the VDR polymorphism on bone mineral density was age- and

sex-dependent. Reduced BMD associated with the A/A genotype was observed predominantly in women older than 50 years, affecting both the lumbar spine and proximal femur. Genotype-dependent differences were also identified in serum calcium and β-CTX concentrations, suggesting altered bone remodeling, whereas no significant differences in serum 25(OH)D or CRP levels were detected.

Conclusions. The VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) polymorphism is associated with susceptibility to aseptic osteonecrosis in patients with a history of COVID-19 and may contribute to age- and sex-dependent alterations in bone metabolism. The A allele, particularly in the homozygous A/A genotype, appears to be associated with earlier disease onset, reduced bone mineral density, and changes in bone remodeling, suggesting that this genetic variant may represent a potential marker of susceptibility to structural bone deterioration in aseptic osteonecrosis.

Keywords: aseptic osteonecrosis; vitamin D receptor; **VDR**; rs1544410; BsmI; bone mineral density; COVID-19; bone remodeling; vitamin D; genetic polymorphism.

Витамин D рецептор (VDR) — это ядерный рецептор, который опосредует биологические эффекты витамина D, регулируя транскрипцию генов, участвующих в кальциевом гомеостазе, иммунном ответе, клеточной пролиферации и дифференцировке [1]. Полиморфизм c.IVS7 G>A (rs1544410, также известный как BsmI) представляет собой интронный однонуклеотидный полиморфизм в интроне 8 гена VDR, который не приводит к прямому изменению аминокислотной последовательности белка, но влияет на стабильность мРНК, экспрессию VDR и, возможно, на эффективность связывания с витамином D за счет линкейдж-дисбаланса с другими функциональными вариантами в 3'-нетранслируемой области [1, 2]. Функциональный эффект полиморфизма rs1544410 заключается в модуляции уровня экспрессии VDR, что влияет на сигнальный путь витамина D: аллель A (B) ассоциирован с более низкой транскрипционной активностью и сниженной стабильностью мРНК, в то время как аллель G (b) связан с более высокой экспрессией рецептора и лучшим ответом на витамин D [3, 4]. Это приводит к изменениям в регуляции генов, связанных с метаболизмом кальция, костной резорбцией и иммунными процессами, включая снижение инсулиновой секреции или повышение резистентности к инсулину в зависимости от популяции [3].

Механизм действия включает влияние на витамин D-зависимые процессы – полиморфизм rs1544410 может нарушать баланс между остеобластами и остеокластами, приводя к снижению минеральной плотности кости (BMD), а также модулировать иммунный ответ через регуляцию провоспалительных цитокинов и апоптоз макрофагов, что усиливает оксидативный стресс и повреждение тканей [5]. В контексте метаболических нарушений, аллель A может снижать эффективность витамина D в подавлении ренин-ангиотензиновой системы, способствуя инсулинорезистентности и ожирению [3]. Полиморфизм rs1544410 может повышать риск различных заболеваний, включая остеопороз (снижение BMD и повышенный риск переломов у постменопаузальных женщин), подростковый идиопатический сколиоз (AIS), инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (особенно в азиатских популяциях), ожирение (увеличение BMI, талии и жировой массы), метаболический синдром (дислипидемия и гипертриглицеридемия), а также сердечно-сосудистые заболевания (хотя ассоциации неоднозначны) [3, 5-7].

В контексте постковидного асептического некроза костей крупных суставов различного генеза, полиморфизм rs1544410 может увеличивать риск через влияние на костный метаболизм и витамин D-дефицит, вероятно, из-за стероид-индуцированного

нарушения, оксидативного стресса и сниженной репарации кости [8]. Постковидный AVN часто связан с высокодозными стероидами, гиперкоагуляцией и эндотелиальной дисфункцией – rs1544410 может усугублять это, снижая VDR-опосредованную защиту от апоптоза остеоцитов и повышая восприимчивость к ишемии, особенно в условиях дефицита витамина D, наблюдаемого при COVID-19 (аллель A может усиливать тяжесть инфекции, косвенно способствуя AVN) [8].

В связи с этим с целью изучения генетической предрасположенности к асептическому некрозу костей крупных суставов различного генеза, а также оценки возможного вклада генетических факторов в прогрессирование и формирование тяжести заболевания, в качестве молекулярно-генетического маркера был исследован полиморфизм c.IVS7 G>A (rs1544410) гена рецептора витамина D(VDR).

Цель работы - оценить роль генетических факторов в формировании асептического остеонекроза с учётом данных о влиянии коронавирусной инфекции на метаболизм костной ткани и витамин D-зависимые сигнальные пути. В связи с этим анализ ассоциации полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) был проведён раздельно у пациентов, перенёсших и не перенёсших коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы. Для проведения исследования были отобраны пациенты с постковидным асептическим некрозом крупных суставов (n = 98), получавшиеся лечение в клинике Центра травматологии и ортопедии (г. Ташкент) за 2020-2025 гг. А также сформирована контрольная группа условно здоровых обследуемых (n = 95).

Результаты и обсуждение. Проведённый анализ показал, что у пациентов с асептическим остеонекрозом, перенёсших COVID-19, частота G-аллеля составила 72,5%, тогда как частота A-аллеля – 27,5%. В контрольной группе соответствующие показатели составили 82,0% и 18,0% соответственно. Несмотря на пограничный уровень статистической значимости различий между группами (χ^2 = 3,84; p = 0,050), отмечена выраженная тенденция к ассоциации аллелей с заболеванием. Анализ отношения шансов показал, что носительство G-аллеля у пациентов, перенёсших COVID-19, сопровождалось снижением вероятности развития асептического остеонекроза примерно на 41% (OR = 0,594; 95% CI: 0,352–1,003), тогда как наличие A-аллеля ассоциировалось с увеличением риска заболевания приблизительно в 1,7 раза (OR = 1,68; 95% CI: 0,997–2,841).

Таблица – 1

Прогностическое значение аллеля G и генотипа G/G полиморфизма VDR c.IVS7 G>A в развитии заболевания

Типы групп	Распределение аллелей и генотипов	Группа пациентов		Контрольная группа		OR	95%CI	χ2	p value
		N	%	N	%				
COVID-19 (+) N=69	G	100	72.5	155	82.0	0.594	0.352-1.003	3.84	0.050
	A	38	27.5	35	18.0	1.68	0.997-2.841	3.84	0.050
	G/G	38	55.1	64	67.4	0.601	0.313-1.125	2.57	0.109
	G/A	24	34.8	27	28.4	1.343	0.690-2.616	0.755	0.385
	A/A	7	10.1	4	4.2	2.60	0.721-9.148	2.25	0.134
COVID-19 (-) N=29	G	46	79.3	155	82.0	0.866	0.416-1.803	0.149	0.700
	A	12	20.7	35	18.0	1.155	0.555-2.406	0.149	0.700
	G/G	19	65.5	64	67.4	0.920	0.383-2.214	0.034	0.853
	G/A	8	27.6	27	28.4	0.960	0.379-2.428	0.010	0.931
	A/A	2	6.9	4	4.2	1.680	0.293-9.706	0.348	0.556

Анализ распределения генотипов в группе пациентов, перенёсших COVID-19, показал, что частота генотипа G/G составила 55,1%, G/A – 34,8%, A/A – 10,1%, тогда как в контрольной группе данные показатели были равны 67,4%, 28,4% и 4,2% соответственно. Статистически значимых различий между группами по всем вариантам генотипов выявлено не было (G/G: $\chi^2 = 2,57$; $p = 0,109$; G/A: $\chi^2 = 0,755$; $p = 0,385$; A/A: $\chi^2 = 2,25$; $p = 0,134$). Вместе с тем, носительство гомозиготного генотипа A/A сопровождалось увеличением вероятности развития заболевания примерно в 2,6 раза (OR = 2,60; 95% CI: 0,721–9,148), что указывает на возможную неблагоприятную роль данного генотипа. Напротив, для гомозиготного генотипа G/G отмечалась тенденция к снижению риска асептического остеонекроза примерно на 40% (OR = 0,601; 95% CI: 0,313–1,125), что может свидетельствовать о его потенциальном протективном эффекте. Частота гетерозиготного генотипа G/A существенно не различалась между группами, а рассчитанное значение OR (1,343; 95% CI: 0,690–2,616) указывает лишь на умеренное, статистически недостоверное повышение риска.

В группе пациентов с асептическим остеонекрозом, не перенёсших COVID-19, распределение аллелей было сопоставимо с контрольной группой: частота G-аллеля составила 79,3%, A-аллеля — 20,7%. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($\chi^2 = 0,149$; $p = 0,700$). Анализ отношения шансов не показал достоверной ассоциации ни для A-аллеля, снижение риска при котором не превышало 13% (OR = 0,866; 95% CI: 0,416–1,803), ни для A-аллеля, увеличение риска при котором составило около 15% (OR = 1,155; 95% CI: 0,555–2,406). Распределение генотипов в данной подгруппе также не выявило статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой (G/G: $\chi^2 = 0,034$; $p = 0,853$; G/A: $\chi^2 = 0,010$; $p = 0,931$; G/G: $\chi^2 = 0,348$; $p = 0,556$). Полученные значения OR свидетельствуют об отсутствии клинически и статистически значимого влияния полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) на риск развития асептического остеонекроза у пациентов, не перенёсших COVID-19.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой ассоциации полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) с развитием асептического остеонекроза у пациентов, перенёсших COVID-19, тогда как в подгруппе пациентов, не имевших в анамнезе коронавирусной инфекции, достоверной связи между исследуемым полиморфизмом и заболеванием выявлено не было. Это указывает на возможную модифицирующую роль перенесённого COVID-19 в реализации генетической предрасположенности к асептическому остеонекрозу, опосредованной вариантами гена VDR.

Кроме того, для оценки потенциального влияния полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) на клинические проявления заболевания мы проанализировали возрастные характеристики пациентов и длительность заболевания в зависимости от генотипа. Такой подход может позволить нам оценить потенциальную роль сохранения полиморфизма на ранних стадиях развития заболевания, а также скорость прогрессирования патологического процесса после его начала.

Анализ возрастных характеристик пациентов с асептическим остеонекрозом в зависимости от генотипов полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) выявил статистически значимые различия между подгруппами. У носителей гомозиготного генотипа A/A средний возраст пациентов был достоверно ниже ($p < 0.05$) по сравнению с носителями генотипов G/G и G/A (Рис. 1 – A).

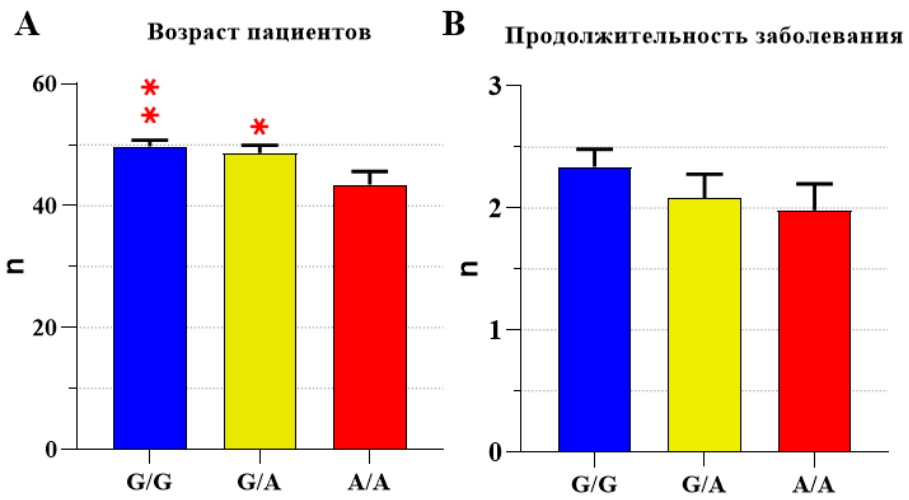


Рисунок 1. Возраст пациентов (A) и продолжительность заболевания (B) у больных с асептическим остеонекрозом различной этиологии в зависимости от генотипа полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410). Уровни статистической значимости при сравнении с носителями генотипа A/A: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Анализ продолжительности заболевания у пациентов с асептическим остеонекрозом в зависимости от генотипов полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) не выявил статистически значимых различий между подгруппами. Средняя продолжительность заболевания у носителей генотипов G/G и G/A была сопоставима с аналогичным показателем у носителей гомозиготного генотипа A/A ($p > 0,05$) (Рис. 1 – B).

Таким образом, носительство гомозиготного генотипа A/A полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) ассоциировано с более ранним возрастом манифестации асептического остеонекроза, тогда как наличие G-аллеля связано с развитием заболевания в более позднем возрасте. В то же время отсутствие статистически значимых различий по продолжительности заболевания между генотипическими подгруппами указывает на отсутствие достоверного влияния исследуемого полиморфизма на темпы клинического прогрессирования заболевания после его манифестации.

Предыдущие исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм VDR c.IVS7 G>A (rs1544410, BsmI) может оказывать влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в зависимости от пола и возраста. У лиц моложе 50 лет в большинстве работ отмечаются слабые или отсутствующие ассоциации между rs1544410 и МПКТ как у мужчин, так и у женщин. В этот возрастной период пиковая костная масса, как правило, сохраняется, а компенсаторные гормональные и метаболические механизмы могут нивелировать функциональные эффекты генетической вариабельности рецептора витамина D. У мужчин до 50 лет влияние данного полиморфизма на МПКТ считается минимальным, тогда как у женщин в пременопаузе выявляемые эффекты носят непостоянный и тканеспецифический характер [14, 19, 20].

В противоположность этому, у лиц старше 50 лет, особенно у женщин в постменопаузальном периоде, влияние полиморфизма VDR c.IVS7 G>A становится более выраженным. Ряд исследований показал, что носительство A-аллеля, в особенности гомозиготного A/A-генотипа, ассоциируется со снижением МПКТ позвоночника и шейки бедренной кости по сравнению с носителями G/G-генотипа (дикого типа). Данный эффект связывают с дефицитом эстрогенов, нарушением всасывания кальция и изменением VDR-опосредованных сигнальных путей, что в совокупности способствует усилению возрастной потери костной массы [14, 19].

Исходя из этих данных, в настоящем исследовании была проведена оценка влияния полиморфизма VDR c.IVS7 G>A на минеральную плотность костной ткани у пациентов обоего пола с асептическим остеонекрозом различной этиологии, с целью выявления возможной роли генетических факторов в нарушении костного метаболизма и формировании структурной уязвимости кости при данном заболевании (Рис.2).

Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) бедренной кости проводилась с учётом клинических особенностей течения асептического остеонекроза. У пациентов с двусторонним поражением головок бедренных костей для анализа использовали среднее значение МПКТ, рассчитанное на основании показателей обеих сторон. В случаях одностороннего остеонекроза в анализ включали показатели МПКТ со стороны поражённой бедренной кости, что позволило более точно отразить локальные изменения костной ткани, ассоциированные с заболеванием (Рис. 2 – C и D).

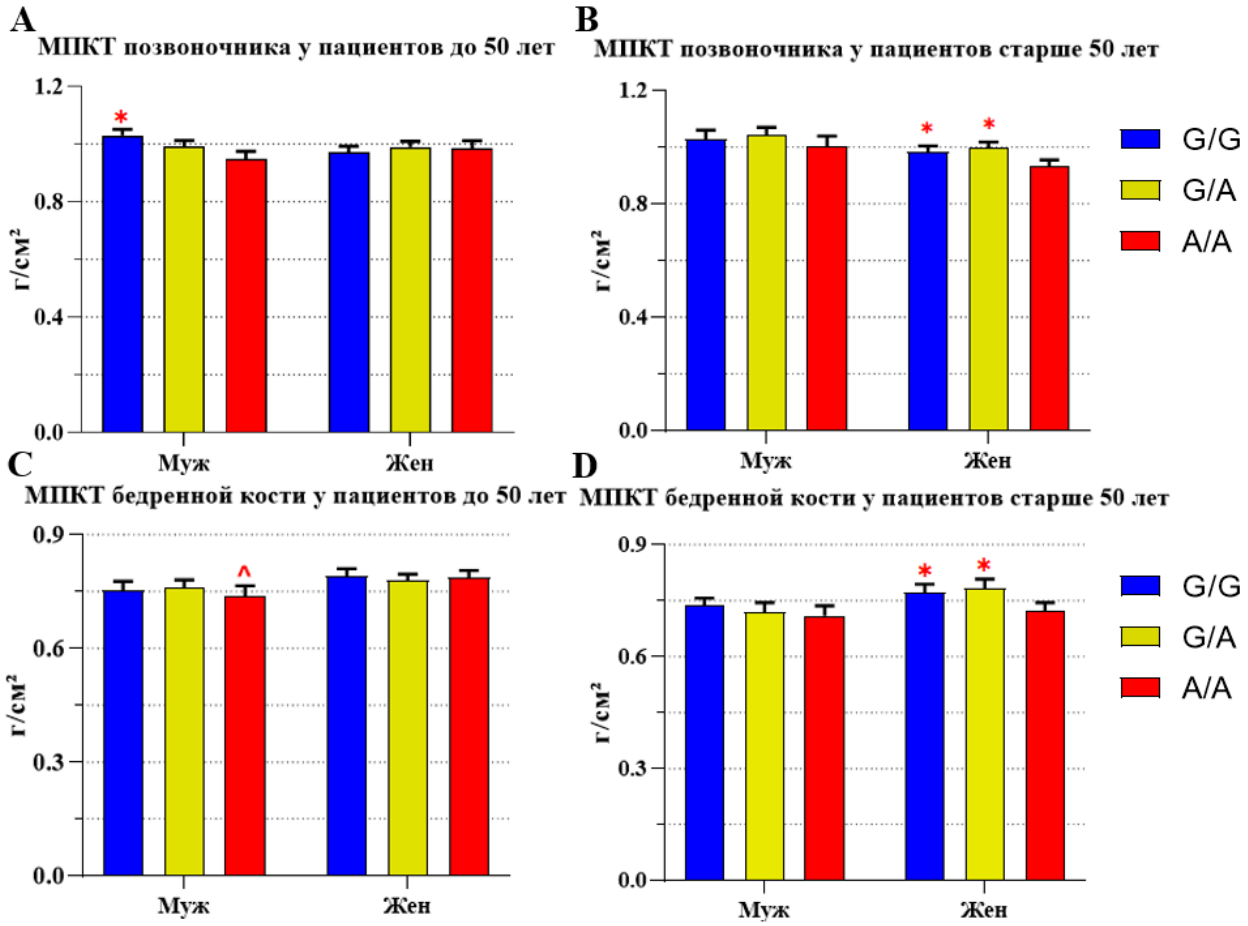


Рисунок 2. Рис. 3. Минеральная плотность костной ткани у пациентов с асептическим остеонекрозом различной этиологии в зависимости от генотипа полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410). A — минеральная плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника у пациентов в возрасте до 50 лет с учётом пола; B — МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациентов старше 50 лет с учётом пола; C — МПКТ бедренной кости у пациентов в возрасте до 50 лет с учётом пола; D — МПКТ бедренной кости у пациентов старше 50 лет с учётом пола. Статистическая значимость при сравнении с носителями генотипа A/A обозначена следующим образом: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; . ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$; ^^^ — $p < 0,001$ по сравнению с женской группой с соответствующим генотипом.

Анализ минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника у пациентов моложе 50 лет выявил выраженные половые и генотип-зависимые особенности. У

мужчин обнаружено статистически значимое снижение МПКТ у носителей гомозиготного A/A-генотипа (0,9485 ± 0,0263 г/см^2) по сравнению с носителями G/G-генотипа (1,0293 ± 0,0214 г/см^2; p < 0,05), тогда как различия между G/G и G/A генотипами отсутствовали. У женщин данной возрастной группы достоверных различий МПКТ позвоночника между генотипами не выявлено (G/G – 0,9704 ± 0,0217 г/см^2; G/A – 0,9894 ± 0,0198 г/см^2; A/A – 0,9840 ± 0,0272 г/см^2) (Рис. 2 – A). Это может указывать на то, что у мужчин до 50 лет минорный A-аллель может ассоциироваться со снижением минеральной плотности позвоночника, тогда как у женщин в пременопаузальном возрасте влияние данного полиморфизма выражено минимально.

В группе пациентов старше 50 лет характер влияния полиморфизма VDR c.IVS7 G>A на МПКТ позвоночника изменялся. У женщин выявлены статистически значимые различия: носители G/G (0,9845 ± 0,0198 г/см^2) и G/A (0,9962 ± 0,0219 г/см^2) генотипов имели более высокие значения МПКТ по сравнению с носителями A/A-генотипа (0,9313 ± 0,0242 г/см^2; p < 0,05). В то же время у мужчин старше 50 лет различий МПКТ позвоночника между генотипами не отмечалось (G/G – 1,0280 ± 0,0326 г/см^2; G/A – 1,0410 ± 0,0298 г/см^2; A/A – 1,0020 ± 0,0378 г/см^2) (Рис. 2. – B). Эти результаты указывают на то, что у женщин в постменопаузальном периоде минорный A-аллель и гомозиготный A/A-генотип ассоциируются со снижением МПКТ позвоночника, что согласуется с данными о гормонально-зависимом усилении влияния вариаций гена VDR на костный метаболизм.

Анализ МПКТ бедренной кости у пациентов моложе 50 лет не выявил статистически значимых различий между генотипами ни у мужчин, ни у женщин. У мужчин значения МПКТ составили 0,7528 ± 0,0241 г/см^2 для G/G, 0,7588 ± 0,0214 г/см^2 для G/A и 0,7380 ± 0,0265 г/см^2 для A/A; у женщин — 0,7910 ± 0,0189 г/см^2, 0,7790 ± 0,0162 г/см^2 и 0,7860 ± 0,0192 г/см^2 соответственно (Рис. 2 – C). Вместе с тем у носителей A/A-генотипа выявлено статистически значимое различие между полами: МПКТ бедренной кости у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин с тем же генотипом (p < 0,05), что подчёркивает роль половых факторов в реализации генетического влияния на костную ткань.

У пациентов старше 50 лет влияние полиморфизма на МПКТ бедренной кости проявлялось преимущественно у женщин. У носителей G/G (0,7714 ± 0,0227 г/см^2) и G/A (0,7826 ± 0,0246 г/см^2) значения МПКТ были статистически значимо выше по сравнению с носителями A/A-генотипа (0,7210 ± 0,0237 г/см^2; p < 0,05). У мужчин старше 50 лет различий между генотипами не выявлено (G/G – 0,7360 ± 0,0204 г/см^2; G/A – 0,7198 ± 0,0242 г/см^2; A/A – 0,7090 ± 0,0271 г/см^2), равно как и достоверных различий между мужчинами и женщинами внутри одинаковых генотипов (Рис. 2 – D).

В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что влияние полиморфизма VDR c.IVS7 G>A на минеральную плотность костной ткани носит выраженный возрасто- и полозависимый характер. Минорный A-аллель и гомозиготный A/A-генотип ассоциируются со снижением МПКТ преимущественно у женщин старше 50 лет, как в позвоночнике, так и в бедренной кости, что указывает на потенциальную роль данного полиморфизма в усилении возрастной потери костной массы и формировании структурной уязвимости кости при асептическом остеонекрозе.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфные варианты гена рецептора витамина D (VDR) оказывают влияние на минеральный обмен, ремоделирование костной ткани и воспалительные реакции. Например, полиморфизм VDR rs1544410 (BsmI) был связан с изменениями уровней кальция в сыворотке крови и 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в различных популяциях. В частности, носители гомозиготного генотипа A/A демонстрировали более низкие концентрации 25(OH)D и повышенный риск дефицита витамина D, что было продемонстрировано, в частности,

среди малайзийских подростков и постменопаузальных женщин с пониженной минеральной плотностью костной ткани [12-13].

Полиморфизм rs1544410 также изучался в отношении маркеров костного обмена, включая β-С-концевой телопептид коллагена типа I (β-CTX), который отражает интенсивность резорбции костной ткани и процессы ремоделирования. Учитывая регулирующую роль сигнального пути витамина D в активности остеокластов и метаболизме костей, анализ зависимости уровней β-CTX от генотипа может предоставить сведения о потенциальном влиянии генетических вариантов VDR на динамику ремоделирования костной ткани [14-16].

Также, с учетом многофакторного патогенеза асептического остеонекроза, особенно в случаях, ассоциированных с COVID-19 и характеризующихся системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и гиперкоагуляцией, изучение полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) представляется биологически оправданным. В определенных контекстах мутантный генотип был связан с повышенной воспалительной активностью и предрасположенностью к хроническим воспалительным и аутоиммунным состояниям, что позволяет предположить, что нарушение сигнальной активности VDR может способствовать дисрегуляции костного метаболизма и сосудистой гомеостаза, а следовательно – влиять на развитие асептического остеонекроза [17, 18].

Для оценки влияния полиморфизма VDR c.IVS7 G>A (rs1544410) на метаболические и воспалительные показатели у пациентов с асептическим некрозом крупных суставов мы проанализировали уровни кальция, β-CTX, 25-гидроксивитамина D и С-реактивного белка (CRP) в зависимости от генотипа (Рис.3). С помощью этого мы оценили, как различные варианты гена рецептора витамина D могут влиять на метаболизм костной ткани, процессы ремоделирования костной ткани и системное воспаление, которые играют ключевую роль в патогенезе заболевания.

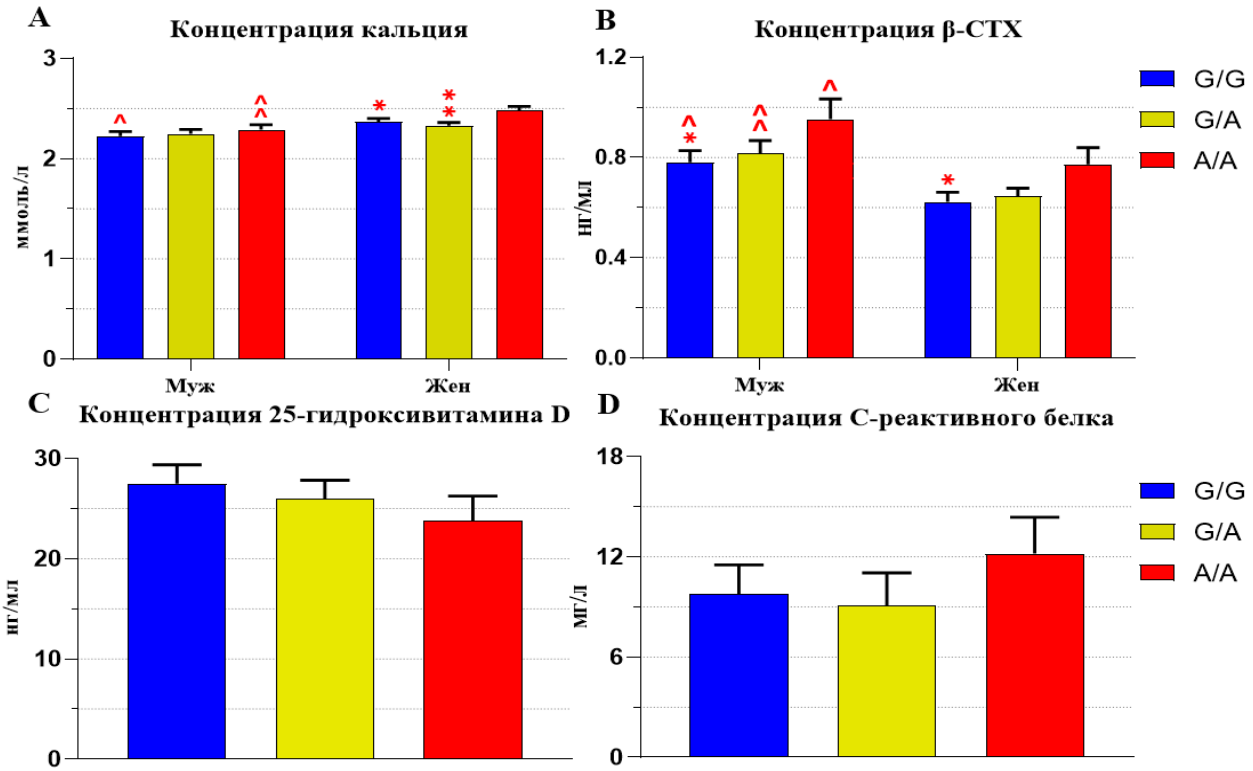


Рисунок 3. Биохимические показатели у пациентов с асептическим остеонекрозом различной этиологии в зависимости от генотипа полиморфизма VDR c.IVS7 G>A

(rs1544410). A – уровень кальция с учётом пола; B – уровень β-CTX с учётом пола; C – концентрация 25-гидроксивитамина D; D – уровень С-реактивного белка (CRP). Статистическая значимость при сравнении с носителями генотипа A/A обозначена следующим образом: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001; . ^ — p < 0,05; ^^ — p < 0,01; ^^^ — p < 0,001 по сравнению с женской группой с соответствующим генотипом.

Анализ концентрации кальция выявил выраженные половые различия и влияние генотипа. У женщин уровни кальция у носителей G/G (2,365 ± 0,036 ммоль/л) и G/A (2,328 ± 0,0342 ммоль/л) были статистически выше, чем у носителей A/A (2,482 ± 0,039 ммоль/л; p < 0,05), тогда как среди мужчин различий между генотипами не наблюдалось (G/G – 2,226 ± 0,046 ммоль/л, G/A – 2,248 ± 0,0424 ммоль/л, A/A – 2,29 ± 0,0495 ммоль/л). Кроме того, для обоих генотипов (G/G и A/A) показатели кальция у мужчин были достоверно ниже, чем у женщин с соответствующим генотипом (Рис.3 – A). Эти данные указывают на наличие половых различий в регуляции кальциевого обмена, которые могут модифицироваться полиморфизмом VDR c.IVS7 G>A, а гомозиготный A/A у женщин может ассоциироваться с относительно сниженным уровнем кальция, что потенциально влияет на минеральную плотность костной ткани.

При анализе β-CTX было показано, что носители A/A демонстрировали статистически более низкие уровни маркера как среди мужчин (0,954 ± 0,079 нг/мл), так и среди женщин (0,772 ± 0,067 нг/мл) по сравнению с носителями G/G (мужчины – 0,781 ± 0,0465 нг/мл, женщины – 0,6236 ± 0,0382 нг/мл; p < 0,05). Различий между G/G и G/A выявлено не было (Рис.3 – B). Независимо от генотипа, уровни β-CTX у мужчин были выше, чем у женщин, что отражает половые особенности костного ремоделирования. Снижение β-CTX у носителей A/A может указывать на замедление остеокластической активности, подтверждая гипотезу о влиянии данного генотипа на динамику резорбции кости.

Уровень 25-гидроксивитамина D не продемонстрировал статистически значимых различий между генотипами (G/G – 27,52 ± 1,86 нг/мл, G/A – 25,98 ± 1,86 нг/мл, A/A – 23,82 ± 2,43 нг/мл), что указывает на отсутствие прямого влияния полиморфизма VDR c.IVS7 G>A на витамин D статус при отсутствии дополнительных факторов (Рис.4.5 – C). Анализ уровня CRP показал, что у носителей A/A наблюдались более высокие показатели (10,2 ± 2,18 мг/л) по сравнению с G/G (7,77 ± 1,76 мг/л) и G/A (7,08 ± 1,96 мг/л), однако различия не достигли статистической значимости, что свидетельствует о слабом влиянии полиморфизма на системное воспаление у пациентов с асептическим некрозом (Рис.3 – D).

В целом, отсутствие статистически значимых различий в концентрации 25-гидроксивитамина D между генотипами, отмеченные различия в β-CTX у носителей A/A позволяют предположить функциональные нарушения действия витамина D на костную ткань, что может повышать восприимчивость к асептическому остеонекрозу. Более того, выявлено статистически значимое различие уровня кальция между носителями G/G и A/A генотипов, но только у женщин, что может указывать на влияние полиморфизма VDR c.IVS7 G>A на кальциевый обмен в постменопаузальном периоде. Таким образом, минорный A-аллель и неблагоприятный гомозиготный A/A-генотип связаны с нарушениями костного ремоделирования, а их влияние на остеокластическую активность и минерализацию кости подчёркивает потенциальную роль данного полиморфизма в патогенезе асептического остеонекроза и генетической предрасположенности к структурным изменениям кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poon AH, Gong L, Brasch-Andersen C, Litonjua AA, Raby BA, Hamid Q, Laprise C, Weiss ST, Altman RB, Klein TE. Very important pharmacogene summary for VDR. Pharmacogenet Genomics. 2012 Oct;22(10):758-63. doi: 10.1097/FPC.0b013e328354455c.

2. González Rojo, P.; Pérez Ramírez, C.; Gálvez Navas, J.M.; Pineda Lancheros, L.E.; Rojo Tolosa, S.; Ramírez Tortosa, M.d.C.; Jiménez Morales, A. Vitamin D-Related Single Nucleotide Polymorphisms as Risk Biomarker of Cardiovascular Disease. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 8686. https://doi.org/10.3390/ijms23158686

3. Shaat N, Katsarou A, Shahida B, Prasad RB, Kristensen K, Planck T. Association between the rs1544410 polymorphism in the vitamin D receptor (VDR) gene and insulin secretion after gestational diabetes mellitus. PLoS One. 2020 May 14;15(5):e0232297. doi: 10.1371/journal.pone.0232297.

4. Gholami, A., Montazeri-Najafabady, N., Karimzadeh, I. et al. The effect of BsmI (rs1544410) single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor (VDR) on insulin resistance in healthy children and adolescents: a cross-sectional study. BMC Pediatr 24, 54 (2024). https://doi.org/10.1186/s12887-023-04503-2

5. Zhao XQ, Wan HY, He SY, Qin HJ, Yu B, Jiang N. Vitamin D Receptor Genetic Polymorphisms Associate With a Decreased Susceptibility to Extremity Osteomyelitis Partly by Inhibiting Macrophage Apoptosis Through Inhibition of Excessive ROS Production via VDR-Bmi1 Signaling. Front Physiol. 2022 Jul 25;13:808272. doi: 10.3389/fphys.2022.808272.

6. Yin, Xin MDa; Wang, Huadong MDa; Guo, Jidong MDa; Zhang, Liang MDb; Zhang, Yupeng MDa; Li, Li MDa,*; Hou, Shuxun MDa,*. Association of vitamin D receptor BsmI rs1544410 and ApaI rs7975232 polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine 97(2):p e9627, January 2018. | DOI: 10.1097/MD.0000000000009627

7. Thekra A. Al-Kashwan, Abdul Hussein A. Algenabi, Ali M. Omara, Ahmed N. Kaftan, Association of vitamin D receptor gene polymorphisms BsmI (rs 1544410) and TaqI rs (731236) with the type 2 diabetes mellitus in Iraqi Patients from the middle Euphrates region, Meta Gene, Volume 28, 2021, 100854, ISSN 2214-5400, https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100854.

8. Sîrbu AC, Bocșan IC, Sabin O, Pop RM, Vesa ȘC, Feketea G, Briciu V, Lupșe M, Buzoianu AD. Exploring the Association of Vitamin D and VDR Polymorphisms with Disease Severity in COVID-19 and Influenza. Biomedicines. 2025 Oct 25;13(11):2617. doi: 10.3390/biomedicines13112617.

9. Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. In brief: Ficat classification: avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res. 2012 Sep;470(9):2636-9. doi: 10.1007/s11999-012-2416-2.

10. Matthews AH, Davis DD, Fish MJ, et al. Avascular Necrosis. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537007/

11. Nazal, Mark & Parsa, Ali & Martin, Scott. (2019). Mid-term outcomes of arthroscopic-assisted Core decompression of Precollapse osteonecrosis of femoral head—minimum of 5 year follow-up. BMC Musculoskeletal Disorders. 20. 10.1186/s12891-019-2853-0.

12. Mydlárová Blaščáková M, Lőrinczová Z, Anderková L, Czerwińska-Ledwig O, Mikulová Ľ, Hrušovská H, Jędrzejkiewicz B, Piotrowska A. Relationship Between Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism and 25-Hydroxyvitamin D Total Levels in Slovak Postmenopausal Women with Reduced Bone Mineral Density. Genes (Basel). 2025 Mar 13;16(3):337. doi: 10.3390/genes16030337.

13. Gabdulkayum A, Amangeldikyzy S, Khassanova S, Yerezhepov A, Akilzhanov K, Kozhamkulov U, Rakhimova S, Kairov U, Yerezhepov D, Akilzhanova A. The association of VDR

gene polymorphisms with serum vitamin D levels and injury predisposition in elite athletes of Kazakhstan. Eur J Appl Physiol. 2025 Oct 13. doi: 10.1007/s00421-025-05976-y.

14. Al-Barazenji, T.; Allouch, A.; Al Husaini, N.; Yousef, S.; Ibrahim, W.N.; Al-Haidose, A.; Zayed, H.; Abdallah, A.M. Association Between Vitamin D Receptor BsmI Polymorphism and Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women in the MENA Region. Pathophysiology 2025, 32, 6. https://doi.org/10.3390/pathophysiology32010006

15. Schulz N, Dischereit G, Henke L, Lange U, Klemm P. Prevalence and effects of Vitamin D receptor polymorphism on bone mineral density and metabolism in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. Clin Exp Med. 2024 Jun 7;24(1):121. doi: 10.1007/s10238-024-01385-1.

16. Mondockova V, Kovacova V, Zemanova N, Babikova M, Martiniakova M, Galbavy D, Omelka R. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Affect Osteoporosis-Related Traits and Response to Antiresorptive Therapy. Genes (Basel). 2023 Jan 11;14(1):193. doi: 10.3390/genes14010193.

17. Li Q, Li W, Chen M, Chai Y, Guan L, Chen Y. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of sepsis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2023 Sep 22;102(38):e35130. doi: 10.1097/MD.0000000000035130.

18. Al-Daghri NM, Guerini FR, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Draz HM, et al. (2014) Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Obesity and Inflammosome Activity. PLoS ONE 9(7): e102141. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102141

19. Sumegha Mitra, Meena Desai, M. Ikram Khatkhatay, Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Indian women, Maturitas, Volume 55, Issue 1, 2006, Pages 27-35, ISSN 0378-5122, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.01.003.

20. Long J, Liu P, Zhang Y, Shen H, Liu Y, Dvornyk V, Deng HW. Interaction effects between estrogen receptor alpha gene, vitamin D receptor gene, age, and sex on bone mineral density in Chinese. J Hum Genet. 2003;48(10):514-519. doi: 10.1007/s10038-003-0068-5.