

АССОЦІАЦІЯ ГЕНОТИПА ПО ЛОКУСУ RS2228570 ГЕНА VDR С РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬЮ КОРРИГИРУЮЩИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛІОЗЕ У ДЕТЕЙ

Е.В. Белая

Учреждение образования «Белорусский государственный
педагогический университет имени Максима Танка»

Актуальность работы обусловлена тем, что эффективность терапии сколиоза сильно варьируется. Изучение роли генетических факторов в модуляции ответа на лечение является современным и перспективным направлением.

Цель исследования — оценить влияние полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) rs2228570 на эффективность консервативного лечения идиопатического сколиоза у детей.

Материал и методы. Выборку составили 34 ребенка в возрасте 9–15 лет с идиопатическим сколиозом. Все пациенты проходили стандартное корrigирующее лечение. Методом ПЦР определяли генотипы по локусу VDR rs2228570. Эффективность лечения оценивали с помощью компьютерно-оптической топографии (динамика угловых параметров деформации позвоночника и положения таза) и функциональных проб на силовую выносливость мышц спины и брюшного пресса до и после курса терапии.

Результаты и их обсуждение. Выявлены межгрупповые различия в ответе на лечение в зависимости от генотипа. Наименее благоприятная динамика наблюдалась у носителей генотипа AA (как у девочек, так и у мальчиков). Наиболее благоприятный ответ на лечение зарегистрирован у девочек с генотипом GG и у мальчиков с генотипами AG и GG.

Заключение. Полиморфизм гена VDR rs2228570 ассоциирован с эффективностью консервативной коррекции идиопатического сколиоза у детей. Генотип AA является потенциальным маркером риска низкой эффективности стандартной терапии, что требует разработки для таких пациентов более интенсивных или персонализированных программ реабилитации.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, витамин D, рецептор витамина D (VDR), rs2228570, консервативное лечение, корrigирующие мероприятия, персонализированная медицина.

GENOTYPE ASSOCIATION OF LOCUS RS2228570 GENE VDR WITH THE EFFECTIVENESS OF CORRECTIVE EVENTS OF CHILDREN WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS

E.V. Belya

Education Establishment "Maxim Tank Belarusian State Pedagogical University"

The relevance of the paper is due to the greatly varying efficiency of scoliosis therapy. The study of the role of genetic factors in the modulation of the response to therapy is a contemporary and prospective trend.

The research purpose is to assess the impact of the polymorphism of the gene receptor of vitamin D (VDR) rs2228570 on the efficiency of conservative therapy of children idiopathic scoliosis.

Material and methods. The sampling was made up by 34 nine to fifteen year-old children with idiopathic scoliosis. All the patients underwent standard corrective therapy. Genotypes of VDR rs2228570 locus were identified by PCR method. The therapy efficiency was identified with the help of computer optic topography (dynamics of angle parameters of spine deformation and pelvis position) and functional tests of back muscle and abdominals strength endurance before and after therapy.

Findings and their discussion. Intergroup differences were found out in the response to the therapy depending on the genotype. The least favorable dynamics was observed in genotype AA bearers (both girls and boys). The most favorable response to the therapy was registered in genotype GG girls and genotypes AG and GG boys.

Conclusion. Polymorphism of *VDR* rs2228570 gene is associated with the efficiency of conservative correction of children idiopathic scoliosis. AA genotype is a potential marker of the low efficiency risk of standard therapy which requires the development of more intensive or personalized programs of rehabilitation for such patients.

Key words: idiopathic scoliosis, vitamin D, vitamin D (*VDR*) receptor, rs2228570, conservative therapy, corrective measures, personalized medicine.

Идиопатический сколиоз представляет собой одну из наиболее распространенных ортопедических патологий у детей и подростков, которая характеризуется сложной трехплоскостной деформацией позвоночника [1]. Несмотря на применение стандартных протоколов консервативного лечения, включая лечебную физкультуру, корсетирование и физиотерапию, эффективность коррекции значительно варьируется среди пациентов. Это указывает на важную роль индивидуальных особенностей организма, среди которых все большее внимание уделяется генетической предрасположенности.

Одним из ключевых элементов, связывающих генетику и костный метаболизм, является рецептор витамина D (*VDR*). Витамин D играет важную роль в регуляции кальций-fosфорного обмена, минерализации костной ткани и функционировании мышечной системы [2]. Полиморфизм гена рецептора витамина D rs2228570 обусловлен заменой нуклеотидов G→A в стартовом кодоне, приводящей к замене метионина на треонин (Met1/Thr), что влияет на функциональную активность рецептора. Аллель G кодирует метионин (полноразмерный, более активный белок), в то время как аллель A ассоциирован с образованием укороченного и менее функционального рецептора [3]. Это может влиять на индивидуальную чувствительность к витамину D и, как следствие, на процессы костного ремоделирования и мышечного тонуса, что особенно важно в контексте прогрессирования сколиоза.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью поиска надежных генетических маркеров, которые позволили бы прогнозировать эффективность стандартного лечения сколиоза у детей. Персонализация реабилитационных программ на основе генетического профиля пациента могла бы стать новым шагом в повышении эффективности ортопедической помощи.

Новизна работы заключается в комплексной оценке влияния конкретного полиморфного варианта гена *VDR* (rs2228570) не только на риск развития сколиоза, но и на динамику ключевых клинико-функциональных параметров (угловых деформаций и мышечной выносливости) на фоне применения стандартных корригирующих методик. Практическая значимость полученных результатов состоит в потенциальной возможности использования генетического тестирования для стратификации пациентов на группы риска по низкой эффективности стандартной терапии. Это может служить обоснованием для назначения детям с неблагоприятным генотипом AA более интенсивной или персонализированной программы реабилитации (коррекция доз витамина D, индивидуальный подбор комплексов ЛФК, более раннее подключение корсетирования) [4].

Сегодня накоплены данные о связи аллеля А и генотипа AA гена *VDR* с повышенным риском развития остеопороза, низкой минеральной плотностью костной ткани и риском переломов [5; 6]. Исследования, проведенные нами ранее, выявили ассоциацию данного аллеля с повышенным риском развития сколиотической деформации у школьников [4]. Однако работ, посвященных изучению влияния полиморфизмов гена *VDR* непосредственно на эффективность консервативного лечения идиопатического сколиоза у детей, в доступной литературе недостаточно. Таким образом, настоящая статья направлена на восполнение этого пробела и предоставляет новые данные о взаимосвязи генотипа по локусу *VDR* rs2228570 с результативностью корригирующих мероприятий.

Цель исследования — анализ характера течения идиопатического сколиоза у детей с разными генотипами по полиморфным вариантам гена *VDR* rs2228570 на фоне стандартных методик коррекции.

Материал и методы. Выборку составили 23 девочки и 11 мальчиков в возрасте от 9 до 15 лет, страдающих сколиозом и проходивших лечение с применением стандартных методик коррекции в ГУО «Санаторная школа-интернат № 9 г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани» в течение 2023/2024 учебного года [7]. Все участники включены в исследование на основании информированного согласия официальных представителей несовершеннолетних. Все этические требования соблюдены.

БІЯЛОГІЯ

Сбор образцов буккального соскоба для исследования, получение информированного согласия, анкетирование, сбор информации из медицинских документов и обработка полученных результатов осуществлялись сотрудниками БГПУ имени Максима Танка (г. Минск).

Выделение ДНК и идентификация генотипов участников выполнены в лаборатории генетики человека ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларусь».

Выделение ДНК проводили с помощью набора реагентов производства компании «Литех».

ДНК-типирование выполнено с применением набора реагентов для определения полиморфизма Met1/Thr гена *VDR* NP-473-100 (Научно-производственная компания «Синтол»).

Результативность коррекции деформации позвоночника анализировалась по таким параметрам, как отклонение от вертикали С7 относ вершины поясничного лордоза (далее ОВПЛ С7), отклонение вертикали вершины кифоза (далее ОВВК), относ крестца S3 (далее ОК S3), наклон таза (далее НТа) относительно вертикали кпереди, наклон туловища относительно вертикали кпереди (далее НТу) на основании результатов компьютерно-оптической топографии (КОМОТ). Результативность укрепления мышц спины и брюшного пресса оценивали посредством функциональных проб силовой выносливости мышц спины (ФПМС) и брюшного пресса (ФПБП) [7; 8]. Обследование проводили в начале и конце 2023/2024 учебного года.

Данные, приведенные в табл., размещенной в разделе «Результаты и их обсуждение», являются разницей между окончательным и начальным результатом обследования. Таким образом, отрицательные значения свидетельствуют о снижении показателя на фоне коррекции.

Для групп детей с разными генотипами определены средние значения \pm SEM. С целью оценки взаимосвязи генотипа с результативностью лечения были рассчитаны η^2 (эта-квадрат) и p-value, а также выполнено попарное сравнение генотипов (U-тест с поправкой Бонферрони). Эта-квадрат (η^2) показывает силу эффекта, то есть насколько сильно генотип влияет на вариативность показателя ФП спины. Согласно общепринятым критериям, $\eta^2 > 0,14$ считается большим эффектом, что означает сильное влияние генотипа на данный параметр.

Результаты и их обсуждение. Результаты корригирующих мероприятий у детей с разными генотипами по полиморфизму гена *VDR* rs10735810/rs2228570 отражены в табл. Отрицательные значения в ней означают улучшение показателей (уменьшение отклонения позвоночника, наклона таза и туловища (в град., °). Положительные значения — ухудшение (усиление деформации). Для показателей ФПМС и ФПБП чем выше значение, тем лучше результат (увеличение силы и выносливости).

Таблица

Динамика основных параметров деформации позвоночника у детей с разными генотипами по полиморфизму гена *VDR* rs2228570 на фоне корригирующих мероприятий

Пол	Девочки			Мальчики		
	Генотип	AA	AG	GG	AA	AG
n	6	10	7	5	2	4
%	26,1	43,5	30,4	45,5	18,2	36,4
ОВПЛ С7	0,3 \pm 1,0	-0,6 \pm 0,7	-0,5 \pm 0,5	-0,3 \pm 1,06	-2,2 \pm 0,7	-2,7 \pm 0,7
ОВВК	0,4 \pm 1,0	-0,2 \pm 0,6	-0,9 \pm 1,3	-0,7 \pm 0,7	-4,4 \pm 0,1	-2,6 \pm 1,0
НТа	3,1 \pm 5,1	1,3 \pm 1,0	0,4 \pm 1,6	-0,5 \pm 1,9	-4,05 \pm 0,1	1,30 \pm 1,0
НТу	0,35 \pm 0,7	-0,4 \pm 0,7	-0,7 \pm 0,7	-0,2 \pm 0,5	-3,1 \pm 0,2	-2,6 \pm 0,9
ФПМС* (время удержания, с)	11,7 \pm 6,7	21,6 \pm 8,1*	16,6 \pm 7,1*	13,8 \pm 12,9	38,0 \pm 35,0	22,2 \pm 5,8
ФПБП (п движений/мин)	11,3 \pm 3,8	14,3 \pm 1,5	19,8 \pm 13,4	3,4 \pm 3,9	10,0 \pm 5,0	9,5 \pm 6,2

*Установлены статистически значимые различия среди девочек с генотипами A/A, A/G и G/G для показателя ФПМС (функциональных проб силовой выносливости мышц спины): $\eta^2 = 0,270$, p-value = 0,038. Попарные сравнения (U-тест с поправкой Бонферрони) продемонстрировали, что обнаруженные различия специфичны для групп A/G и G/G (p = 0,048). Таким образом, носители гетерозиготного генотипа A/G имеют достоверно более высокие значения ФП спины по сравнению с носителями гомозиготного генотипа G/G.

Результаты табл. демонстрируют выраженные и клинически важные различия в динамике показателей между группами с разными генотипами как у девочек, так и у мальчиков.

Анализ эффективности коррекции в группах девочек с разными генотипами позволяет рассматривать генотип AA как наименее благоприятный. Так, у девочек с генотипом AA улучшение отсутствует практически по всем показателям. По показателям отклонение от вертикали С7 относ вершины поясничного лордоза и отклонение вертикали вершины кифоза можно отметить незначительное ухудшение (динамика ОВПЛ С7 составляет $0,3 \pm 1,0$, динамика ОВВК $0,4 \pm 1,0$). Также в этой группе детей в среднем имеет место увеличение наклона таза (HTa $+3,1^\circ$), что соответствует негативной динамике, и очень скромный прирост силы мышц спины (динамика ФПМС составляет 11,7 с) и брюшного пресса (динамика ФПБП $+11,3 \pm 3,8$ движений/мин).

У девочек с генотипом AG наблюдается умеренное улучшение по всем угловым параметрам (отрицательные значения). Самый значительный прирост силы мышц спины (ФПМС: +21,6 сек) среди девочек этой группы.

Наиболее благоприятным по прогнозу лечения является генотип GG. Девочки этой группы показали наибольшее улучшение по ключевым параметрам: уменьшение дуги искривления (ОВВК: $-0,9^\circ$) и наклона туловища (HTu: $-0,7^\circ$), значительное улучшение выносливости мышц брюшного пресса (ФПБП: +19,8 движ/мин).

У мальчиков ассоциация генотипа с ответом на лечение выражена сильнее.

В частности, у мальчиков генотипы AG и GG можно рассматривать в качестве благополучных. У мальчиков с генотипом AG наблюдается выраженное улучшение по всем без исключения параметрам: резкое уменьшение искривлений (ОВПЛ С7: $-2,2^\circ$, ОВВК: $-4,4^\circ$), коррекция наклона таза и туловища (HTa: $-4,05^\circ$, HTu: $-3,1^\circ$), увеличение силы и выносливости мышц (ФПМС: +38,0 сек, ФПБП: +10,0 движ/мин). Однако необходимо учитывать, что данную группу исследования составило всего 2 человека ($n=2$), поэтому полученные данные являются репрезентативными для всей популяции. Требуется увеличение выборки для подтверждения.

Генотип GG также можно рассматривать как благоприятный. В этой группе детей наблюдается значительное улучшение угловых параметров (ОВПЛ С7: $-2,7^\circ$) и мышечной выносливости (ФПМС: 22,2 сек, ФПБП: +9,5 движ/мин).

Генотип AA у мальчиков, как и у девочек, является наименее благоприятным. Так, у мальчиков с генотипом A/A динамика улучшения практически по всем параметрам минимальна: значения близки к нулю, а по параметру наклона таза динамика негативна (HTa: $-0,5^\circ$).

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследовательских групп, относительно ассоциации аллеля A и генотипа AA с повышенными рисками остеопороза и переломов [1; 5], а также с собственными более ранними результатами об ассоциации этого аллеля и генотипа с повышенным риском развития сколиоза у детей и подростков [4].

С учетом того, что аллель G кодирует полноразмерный, более активный рецептор, а аллель A кодирует белок с меньшей доступностью для взаимодействия с витамином D, генотипы можно ранжировать по активности VDR, как GG — высокая активность, AG — умеренная активность, AA — низкая активность. При генотипе AA (низкая активность VDR) имеет место недостаточная чувствительность к витамину D, приводящая к ослаблению ответа на коррекцию (как у девочек, так и у мальчиков). В таком случае детям с генотипом AA может требоваться интенсивная терапия (расширение программы ЛФК, ее систематическое применение (организованные и самостоятельные формы занятий), корсетирование, контроль витамина D). AG-мальчики и GG-девочки лучше отвечают на стандартное лечение.

Заключение. Полученные данные указывают на потенциально важную роль полиморфизма гена *VDR rs2228570* в модуляции ответа на консервативную терапию идиопатического сколиоза у детей, что обуславливает целесообразность персонализации программ реабилитации на основе генетического тестирования.

Так, генотип GG гена *VDR*, по-видимому, способствует лучшему ответу на лечение, возможно, из-за влияния на метаболизм витамина D и костный гомеостаз. Для носителей генотипа GG (у девочек) и AG, GG (у мальчиков) стандартное корригирующее лечение, вероятно, будет эффективным. Организм положительно реагирует на нагрузку, что приводит к коррекции деформации и укреплению мышечного корсета.

Генотип AA, вероятно, связан с меньшей чувствительностью к терапии, что согласуется с данными о роли VDR в минерализации костей. Носители генотипа AA в этом случае будут менее восприимчивы к стандартным корригирующим мероприятиям. Таким детям может требоваться более интенсивная, продолжительная и/или индивидуально подобранныя терапия, а также более частый контроль для достижения значимых результатов.

Несомненно, проведенное исследование является пионерским и требует продолжения с увеличением размера выборки для получения статистически достоверных результатов по всем подгруппам и параметрам. И хотя решение о тактике лечения с учетом всех факторов — степени сколиоза, возраста ребенка, данных рентгенографии и других обследований — должен принимать врач-ортопед, генетический тест может стать полезным дополнительным инструментом для персонализации терапии и формирования реалистичных ожиданий от ее результатов.

Исследование выполнено в рамках реализации НИР «Генетическая оценка рисков развития нарушений осанки у детей и подростков для создания здоровьесберегающей образовательной среды» (№ ГР20211257).

ЛІТЕРАТУРА

1. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы / С.Б. Кузнецов, М.В. Михайловский, М.А. Садовой [и др.] // Хирургия позвоночника. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 27–35.
2. Haussler, M.R. Molecular mechanisms of vitamin D action / M.R. Haussler, G.K. Whitfield, I. Kaneko // Calcified Tissue International. — 2013. — Vol. 92, № 2. — P. 77–98.
3. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B. Van Meurs [et al.] // Gene. — 2004. — Vol. 338, № 2. — P. 143–156.
4. Ассоциация полиморфных вариантов генов *VDR* и *CALCR* с риском развития сколиотической деформации позвоночника у детей школьного возраста / Е.В. Белая, М.Д. Амельянович, Н.Г. Соловьева [и др.] // Весці БДПУ. — 2025. — № 1(3). — С. 18–24.
5. Разработка генетической модели прогнозирования риска остеопоротических переломов у женщин / П.М. Морозик, Э.В. Руденко, Е.В. Кобец [и др.] // Остеопороз и остеопатия. — 2022. — Т. 25, № 3. — С. 84–85.
6. Valdivielso, J.M. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases / J.M. Valdivielso & E. Fernandez // Clinica Chimica Acta. — 2006. — Vol. 371, № 1–2. — P. 1–12.
7. Государственное учреждение образования «Санаторная школа-интернат № 9 г. Минска для детей с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани»: [сайт]. — Минск, 2011–2024. — URL: <http://schi9.minsk.edu.by> (дата обращения: 04.08.2025).
8. Кашин, А.Д. Сколиоз и нарушение осанки: лечебная физкультура в системе медицинской реабилитации: учеб.-метод. пособие для врачей и инструкторов лечеб. физкультуры / А.Д. Кашин. — Изд. 2-е. — Минск: НМЦентр, 2000. — 240 с.
9. Тихонова, В.И. Лечебная физическая культура: учеб.-метод. пособие: в 2 ч. / В.И. Тихонова; Белорус. гос. пед. ун-т. — 2-е изд., испр. и доп. — Минск, 2011. — Ч. 1: ЛФК в клинике внутренних болезней. — 168 с.

REFERENCES

1. Kuznetsov S.B., Mikhaylovskiy M.V., Sadovoy M.A. Khirurgiya pozvonochnika [Spine Surgery], 2015, 1, pp. 27–35.
2. Haussler, M.R. Molecular mechanisms of vitamin D action / M.R. Haussler, G.K. Whitfield, I. Kaneko // Calcified Tissue International. — 2013. — Vol. 92, № 2. — P. 77–98.
3. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B. Van Meurs [et al.] // Gene. — 2004. — Vol. 338, № 2. — P. 143–156.
4. Belyaya Ye.V., Amelyanovich M.D., Solovyeva N.G. Vestsyi BDPU [Journal of BSPU], 2025, 1(3), pp. 18–24.
5. Morozik P.M., Rudenko E.V., Kobets Ye.V. Osteoporoz i osteopatiya [Osteoporosis and Osteopathy], 2022, 25(3), pp. 84–85.
6. Valdivielso, J.M. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases / J.M. Valdivielso & E. Fernandez // Clinica Chimica Acta. — 2006. — Vol. 371, № 1–2. — P. 1–12.
7. Gosudarstvennoye uchrezhdeniye obrazovaniya "Sanatornaya shkola-internat № 9 g. Minska dlya detey s zabolevaniyami kostno-myshechnoy sistemy i soyedinitelnoy tkani" [State Education Establishment "Sanatorium Boarding School № 9 of the City of Minsk for Children with the Bone and Muscle System and Connective Tissue Diseases"], Minsk, 2011–2024. — URL: <http://schi9.minsk.edu.by> (Accessed: 04.08.2025).
8. Kashin A.D. Skolioz i narusheniye osanki: lechebnaya fizkultura v sisteme meditsinskoy reabilitatsii: ucheb.-metod. posobiye dlya vrachey i instruktorov lecheb. fizkultury [Scoliosis and Poor Posture: Therapeutic Exercise in the System of Medical Rehabilitation: Manual for Physicians and Physiotherapy Instructor], Minsk: NMTsentr, 2000, 240 p.
9. Tikhonova V.I. Lechebnaya fizicheskaya kultura: ucheb.-metod. posobiye: v 2 ch.[Physiotherapy: Manual], Minsk, 2011, 1, 168 p.

Поступила в редакцию 30.09.2025

Адрес для корреспонденции: e-mail: kolyuchka005@rambler.ru — Белая Е.В.