

Сведения об авторах:

Амирова Наиля Умаровна, врач-кардиолог;
тел.: +79887349401; e-mail: doctor_amirova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-2477-3740>

Хрипунова Ирина Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии;
тел.: +79054971258; e-mail: igh2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1725-7529>

Резникова Анастасия Игоревна, студентка;
тел.: +79624505249; e-mail: stasia.ro@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1410-8560>

Авдеева Надежда Николаевна, студентка;
тел.: +79054493624; e-mail: av.nadya.av@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-1329-9306>

Агаларова Гурия Казбековна, врач-терапевт;
тел.: +79624012334; e-mail: guriyaa1@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0001-6480-6818>

© Коллектив авторов, 2026

УДК 616-020.2

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21003>

ISSN – 2073-8137

Ассоциативные связи между полиморфными вариантами генов, ответственных за минеральную плотность кости, и фенотипами воспалительных заболеваний кишечника

М. И. Ерохина¹, Е. И. Кондратьева^{1,2}, Е. В. Лошкова^{2,3}, Е. А. Яблокова^{1,4}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Российская Федерация

² Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

Associations between polymorphic variants of genes responsible for bone mineral density and phenotypes of inflammatory bowel diseases

Erokhina M. I.¹, Kondratieva E. I.^{1,2}, Loshkova E. V.^{2,3}, Yablokova E. A.^{1,4}

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

Цель исследования: установить ассоциативные связи между однонуклеотидными полиморфными вариантами генов *VDR*, *CALCR*, *COL1A1* и клиническими фенотипами воспалительных заболеваний кишечника с рассмотрением их влияния на состояние костного метаболизма у детей. Показано, что генотипы полиморфизмов гена *VDR* (Taql) CC и (BsmI) AA ассоциированы с повышенным риском болезни Крона, (Taql) TT и (BsmI) GG – с минимальной активностью заболевания, (ApaI) GT связан с развитием перианальных поражений (OR=4,4). Пациенты с генотипами GG (BsmI) и TT (FokI) гена *VDR* имели самые низкие значения кальцидиола, носители генотипов GG *COL1A1* и TT *CALCR* чаще имели дефицит массы тела на фоне язвенного колита. Установлено, что полиморфизмы генов *VDR*, *COL1A1* и *CALCR* не являются маркерами общей предрасположенности к воспалительным заболеваниям кишечника, но оказывают влияние на отдельные фенотипические проявления: активность заболевания, нарушения нутритивного статуса, перианальные поражения, метаболизм витамина D.

Ключевые слова: полиморфизм генов *VDR*, *CALCR*, *COL1A1*, фенотип, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, дети, минеральная плотность кости, костный метаболизм

The aim of the study was to establish associative links between single nucleotide polymorphic variants of genes *VDR*, *CALCR* and *COL1A1* and clinical phenotypes of inflammatory bowel diseases and their effect on the state of bone metabolism in children. It has been shown that gene polymorphisms of the *VDR* (TaqI) CC and (BsmI) AA genes are associated with an increased risk of Crohn's disease, (TaqI) TT and (BsmI) GG are associated with minimal disease activity, (ApaI) GT is associated with the development of perianal lesions (OR=4.4). Patients with genotypes GG (BsmI) and TT (FokI) of the *VDR* gene had the lowest calcidiol values; carriers of genotypes GG *COL1A1* and TT *CALCR* were more likely to have a body weight deficiency on the background of ulcerative colitis. It has been established that polymorphisms of the *VDR*, *COL1A1*, and *CALCR* genes are not markers of a general predisposition to inflammatory bowel diseases, but they influence individual phenotypic manifestations: disease activity, nutritional status disorders, perianal lesions, and vitamin D metabolism.

Keywords: polymorphism of *VDR*, *CALCR*, *COL1A1* genes, phenotype, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, children, bone mineral density, bone metabolism

Для цитирования: Ерохина М. И., Кондратьева Е. И., Лошкова Е. В., Яблокова Е. А. Ассоциативные связи между полиморфными вариантами генов, ответственных за минеральную плотность кости, и фенотипами воспалительных заболеваний кишечника. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2026;21(1):13-19.

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21003>

For citation: Erokhina M. I., Kondratieva E. I., Loshkova E. V., Yablokova E. A. Associations between polymorphic variants of genes responsible for bone mineral density and phenotypes of inflammatory bowel diseases. *Medical News of North Caucasus*. 2026;21(1):13-19. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2026.21003> (In Russ.)

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГКС – глюкокортикостероиды
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИФА – иммуноферментный анализ
МПК – минеральная плотность кости
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота

ЯК – язвенный колит
CALCR – рецептор кальцитонина
OR – отношение шансов
PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index (педиатрический индекс активности болезни Крона)
PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (педиатрический индекс активности язвенного колита)

Блезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), помимо системного иммунного воспаления, приводят к комплексным нарушениям костного метаболизма. Снижение минеральной плотности кости (МПК), повышающее риск переломов, является частым внекишечным проявлением воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), обусловленных не только мальабсорбцией, дефицитом витамина D, воспалением и терапией глюкокортикоидами, но и молекулярно-генетическими факторами, регулируемыми костный гомеостаз. Различные полиморфизмы локуса *VDR* (12q12-q14), такие как BsmI, FokI, TaqI и ApaI, играют значительную роль в предрасположенности к заболеваниям. В основе их патогенеза лежат абсолютно разные механизмы воспаления, такие как микробный, аутоиммунный, метаболический, аллергический, лимфо-пролиферативный [1]. Полиморфизмы гена *VDR* (хромосома 12q12-q14), такие как BsmI, FokI, TaqI и ApaI, играют значительную роль в предрасположенности к заболеваниям. В основе их патогенеза лежат абсолютно разные механизмы воспаления, такие как микробный, аутоиммунный, метаболический, аллергический, лимфо-пролиферативный [1]. Коллаген I типа, кодируемый геном *COL1A1*, крайне важен для прочности кости и репарации кишечника. Его полиморфизм с.104-441 G>T, модулируя экспрессию, служит фактором риска развития как первичного, так и вторичного остеопороза [2]. Полиморфизм гена рецептора кальцитонина (*CALCR*) также рассматривается как генетический предиктор возникновения остеопороза. Кальцитонин, регулируя кальций-фосфорный гомеостаз, преимущественно подавляет костную резорбцию посредством связывания со своим высокоаффинным рецептором, кодируемым геном *CALCR* (изоформа 1, locus 7q21.3) [3]. Комплексная оценка роли генов костного метаболизма в развитии ВЗК, его фено-

типов и состояния МПК в детском возрасте представляет практический интерес.

Цель исследования: установить ассоциативные связи между полиморфными маркерами генов *VDR*, *CALCR*, *COL1A1* и клиническими фенотипами ВЗК, а также оценить их влияние на состояние костного метаболизма у детей.

Материал и методы. В основную группу исследования были включены 113 детей с ВЗК в возрасте от 6 до 18 лет, наблюдавшихся в педиатрическом отделении Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области г. Мытищи с 2022 по 2023 г. Диагноз ВЗК устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [4, 5].

Основная группа включала 59 мальчиков (52,2 %) и 54 девочек (47,8 %), из них 58 (51,3 %) детей с БК и 55 (48,7 %) с ЯК. Критерии включения: установленный диагноз БК или ЯК в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, возраст детей от 6 до 18 лет, наличие подписанного информированного согласия пациента или его законных представителей для участия в исследовании.

Для оценки клинической активности заболевания применялись педиатрические индексы для болезни Крона (PCDAI) и язвенного колита (PUCAI). Все пациенты получали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [4, 5].

Контрольную группу составил 61 ребенок в возрасте от 6 до 18 лет, Группа включала 37 мальчиков (60,7 %) и 24 девочки (39,3 %), которым проводилось обследование в Научно-исследовательском клиническом институте детства Министерства здравоохранения Московской области г. Мытищи.

Основная группа и группа контроля были сопоставимы по полу и возрасту, все дети проживали в Московской области. Средний возраст пациентов

с ВЗК составил 13,8±3,4 года, а в группе контроля – 12,1±3,0 года. По гендерному распределению в группе контроля и у детей с БК преобладали мальчики, а среди детей с ЯК преобладали девочки. Клиническая характеристика пациентов основной группы представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной группы

Возраст постановки диагноза, лет (Me (Q1; Q3))	12,75 (9,13; 15,08)
Длительность заболевания, лет (Me (Q1; Q3))	1,50 (0,87; 3,09)
Дефицит веса, n (%)	31 (27,4)
Внекишечные проявления, n (%)	26 (23)
Осложненное течение, n (%)	19 (16,8)
<i>Терапия</i>	
5-АСК, n (%)	71 (62,8)
Тиопурины, n (%)	85 (75,2)
ГКС, n (%)	89 (78,7)
ГИБТ, n (%)	90 (79,6)
Холекальциферол, n (%)	96 (85)
Препараты кальция, n (%)	15 (13,3)

Дизайн исследования: одномоментное, проспективное.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (протокол № 2 от 22.12.2021). Концентрацию 25(OH) D в сыворотке определяли иммуноферментным методом натошак. Содержание 25(OH)D классифицировали по критериям Международного общества эндокринологов [6].

Биохимические маркеры костного обмена (кальцитонин, С-терминальный телопептид) определяли в сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Исследование минерализации скелета осуществлялось методом рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника L1–L4 (денситометр DEXXUM 3 Osteo Sys, Южная Корея), оснащенной педиатрической референтной базой. Оценка МПК у детей проводилась с использованием Z-критерия. Снижение МПК диагностировалось при значении Z-критерия ≤ -2,0 стандартного отклонения (SD).

Молекулярно-генетический анализ включал выделение ДНК фенол-хлороформным методом с последующим генотипированием полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Генотипирование полиморфизмов проводили методом ПЦР с использованием праймеров и температурных протоколов, описанных в научной литературе и базах данных (GDB).

Все пациентам проведено генотипирование полиморфных маркеров трех исследуемых генов-кандидатов, предикторов развития остеопороза:

1. VDR, ген рецептора витамина D (с. 1206T>C(A>G), с. 152T>C, с. 1174+283G> A, с. 1025-49G>T);
2. CALCR (с. 1340 C>T), ген рецептора кальцитонина;
3. COL1A1 (с. 104-441G>T), ген рецептора коллагена I типа альфа 1.

Таблица 2

Характеристика пациентов основной группы с болезнью Крона и язвенным колитом

Болезнь Крона (n=58)		Язвенный колит (n=55)	
Локализация воспаления, n (%)			
Терминальный илеит – L1	6 (10,3)	Панколит – E4	34 (61,8)
Изолированный колит – L2	8 (13,8)	Распространенный – E3	7 (12,7)
Илеит и колит – L3	36 (62,1)	Левосторонний – E2	12 (21,8)
Верхние отделы – L4	0	Проктит – E1	2 (3,6)
Илеоколит + поражение верхних отделов – L3+L4	8 (13,8)		
Форма, n (%)		Наличие тяжелой атаки в анамнезе, n (%)	
Воспалительная – В1	33 (56,9)	Присутствовала	9 (16,4)
Стенозирующая – В2	20 (34,5)	Отсутствовала	46 (83,6)
Пенетрирующая – В3	5 (8,6)		
Перианальные изменения – p	16 (27,6)		
Ответ на глюкокортикостероидную терапию, n (%)			
Стероидозависимость	14 (24,2)	36 (65,5)	
Стероидрезистентность	6 (10,3)	7 (12,7)	
Хороший ответ	20 (34,5)	6 (10,9)	
Стероиды не использовались	18 (31)	6 (10,9)	
Активность заболевания			
Клиническая (индексы PCDAI (БК), PUCAI (ЯК), баллы)			
PCDAI, баллы	15,0 (10,0; 20,0)	PUCAI, баллы	15,0 (10,0; 25,0)
Отсутствие активности <10 баллов	41 (70,7)		
Легкая/Среднетяжелая 11–30 баллов	17 (29,3)	-	-
Тяжелая 30–100 баллов	0		
Эндоскопическая (индексы SES-CD (БК), UCEIS (ЯК), степень), n (%)			
<2 баллов	22 (37,9)	<2 баллов	22 (37,9)
3–6 баллов	13 (22,4)	3–6 баллов	13 (22,4)
7–14 баллов	19 (32,8)	7–14 баллов	19 (32,8)
>15 баллов	4 (6,9)	>15 баллов	4 (6,9)

Примечание: однократный курс использования глюкокортикостероидов (ГКС) в анамнезе с положительным эффектом, в последующем ГКС не применялись. PCDAI – педиатрический индекс активности болезни Крона; PUCAI – педиатрический индекс активности язвенного колита; SES-CD – простой эндоскопический индекс болезни Крона; UCEIS – эндоскопический индекс тяжести язвенного колита.

Статистический анализ проводился с применением программ (SPSS Statistics 13.3). При параметрическом распределении данные описывались с помощью среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). При непараметрическом распределении описание проводилось с использованием медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей Q1 (25 %) и Q3 (75 %). При сравнении средних применялся t-критерий Стьюдента, при сравнении медиан использовались критерий Манна – Уитни. Для сравнения трёх и более независимых групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна – Уитни. Для данных с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ (ANOVA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения частот аллелей и генотипов, оценки связи аллелей генов с заболеванием использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность при числе степени свободы, равном 1, а также двухсторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям оценивали по величине отношения шансов (OR). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Ассоциации полиморфных маркеров генов *VDR*, *CALCR* и *COL1A1* с клиническими фенотипами воспалительных заболеваний кишечника.

Распределение генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206 Т>С (А>G), с. 152 Т>С, с.1174+283G>А, с.1025-49 G>Т), генотипов генов *CALCR* (с.1340 С>Т) и *COL1A1* (с.104-441 G>Т) у пациентов с ВЗК находится в состоянии генетического равновесия в соответствии с законом Харди – Вайнберга. Преобладающими являются аллель Т (63,7 %) TaqI полиморфизма, аллель С (55,3 %) FokI полиморфизма, аллель G (63,3 %) BsmI полиморфизма, аллель G (51,3 %) ApaI полиморфизма гена *VDR*. Преобладающим аллелем с.1340С>Т полиморфизма гена *CALCR* являются аллель Т (75,5 %) и аллель G (84,1 %) с.104-441 G>Т полиморфизма гена *COL1A1*. Распределение изучаемых генотипов полиморфизмов у пациентов с БК и ЯК находится в состоянии генетического равновесия в соответствии с законом Харди – Вайнберга.

Сравнение генетических маркеров полиморфизмов гена *VDR* (с.1206 Т>С (А>G), с. 152 Т>С, с.1174+283G>А, с.1025-49 G>Т), генов *CALCR* (с.1340 С>Т) и *COL1A1* (с.104-441 G>Т) у пациентов с ВЗК и детей контрольной группы не выявило связи с заболеванием.

Показана связь генотипа CC генетического варианта с.1206 Т>С (TaqI) (OR=4,000; $p=0,019$), генотипа AA полиморфизма с.1174+283 G>А (BsmI) (OR=3,667; $p=0,035$) гена *VDR* с повышенным риском развития БК. Для полиморфизмов FokI и ApaI гена *VDR*, а также для генов *CALCR* и *COL1A1* статистически значимых связей выявлено не было (табл. 3).

Выявлено влияние полиморфизма с.1206 Т>С (TaqI) гена *VDR* на клиническую активность (индекс PCDAI, баллы) у пациентов с БК. Умеренную активность чаще имели носители генотипа TC (58,8 %), минимальную активность – носители генотипа TT (51,2 %). Установлена ассоциативная связь данного генотипа с более благоприятным течением БК (OR=3,500, $p=0,047$). При изучении BsmI полиморфизма гена *VDR* установлено, что носители геноти-

па GG чаще (53,7 %) имели минимальную активность процесса, что определяло более благоприятный прогноз течения заболевания (OR=5,404; $p=0,036$).

Получена ассоциация генотипа GT полиморфизма с.1025-49G>Т (ApaI) гена *VDR* с перианальными поражениями (OR=4,400; $p=0,049$).

Таблица 3

Анализ «случай-контроль» изучаемых генетических вариантов генов *VDR*, *COL1A1*, *CALCR* у пациентов с БК и в контрольной группе

Ассоциативный анализ полиморфных вариантов <i>VDR</i> у пациентов с БК								
Ген/Полиморфизм	Генотип аллель	БК		Контроль		χ^2	P	OR
		n (58)	%	n (61)	%			
с.1206 Т>С (TaqI)	TT	24	41,4	24	39,3	7,901	0,019	4,000 1,000<OR<15,994
	TC	22	37,9	34	55,7			
	CC	12	20,7	3	5	0,936	0,333	0,711 0,420<OR<1,205
	T	70	60,3	82	67,2			
	C	48	39,7	40	32,8			
с.1174+283 G>А (BsmI)	GG	25	41	25	41	6,700	0,035	3,667 0,912<OR<14,748
	GA	22	36	33	54,1			
	AA	11	23	3	4,9	0,687	0,407	1,478 0,875<OR<2,497
	G	72	59	83	68			
	A	50	40,1	39	32			
Ассоциативный анализ полиморфных вариантов гена <i>VDR</i> у пациентов с БК и различными фенотипами заболевания								
Полиморфизм гена <i>VDR</i>	Генотип аллель	Клиническая активность				χ^2	P	OR
		умеренная		минимальная				
		n (17)	%	n (41)	%			
<i>VDR</i> с.1206 Т>С (TaqI)	TT	3	17,7	21	51,2	6,134	0,047	3,500 0,839<OR<14,599
	TC	10	58,8	12	29,3			
	CC	4	23,5	8	19,5	2,806	0,094	2,170 0,962<OR<4,895
	T	16	47,1	54	65,8			
	C	18	52,9	28	34,2			
<i>VDR</i> с.1174+283 G>А (BsmI)	GG	3	17,6	22	53,7	6,647	0,036	5,404 1,346<OR<21,691
	GA	10	58,9	12	29,3			
	AA	4	23,5	7	17,0	3,745	0,053	2,423 1,069<OR<5,493
	G	16	47,1	56	68,3			
	A	18	52,9	26	31,7			
Перианальные поражения								
		наличие		отсутствие				
		n (16)	%	n (42)	%			
<i>VDR</i> с.1025-49G>Т (ApaI)	GG	3	18,8	16	38,1	5,935	0,049	4,400 1,278<OR<15,153
	GT	11	68,8	14	33,3			
	TT	2	12,5	12	28,6	0,003	0,960	0,925 0,399<OR<2,144
	G	17	53,1	46	54,8			
	T	15	46,9	38	45,2			

Примечание: n – абсолютное число наблюдаемых генотипов; p – приведено для теста χ^2 .

Влияния генотипов полиморфизмов гена *VDR* (с.1206 Т>С (А>G), с. 152 Т>С, с.1174+283G>А, с.1025-49 G>Т), генов *CALCR* (с.1340 С>Т) и *COL1A1* (с.104-441 G>Т) на активность заболевания у пациентов с ЯК выявлено не было.

Сравнение частот генотипов полиморфизма с.1025-49G>Т (АраI) гена *VDR* показало, что генотип GT чаще встречался среди пациентов основной группы, не получавших терапию системными глюкокортикоидными препаратами (ГКС) (70,8 против 39,3 %; $p=0,022$, OR=1,238; 95 % CI: 0,253–6,067).

Исследовано влияние полиморфизмов генов *VDR*, *COL1A1* и *CALCR* на развитие дефицита массы тела. Установлено, что у пациентов основной группы нормальная масса тела чаще встречалась у пациентов с генотипом TT полиморфного варианта с.1340C>Т гена *CALCR* (частота встречаемости 40,8 %, $p=0,023$). Носители генотипа GG полиморфного варианта с.104-441G>Т гена *COL1A1* чаще имели нормальную массу тела (частота встречаемости 47,7 %, $p>0,015$). Влияние полиморфизмов гена *VDR* на ИМТ не выявлено (табл. 4).

Таблица 4

Распределение генотипов полиморфизмов генов *VDR*, *CALCR*, *COL1A1* в зависимости от индекса массы тела и уровня 25(OH)D в основной группе пациентов

Распределение генотипов полиморфизмов генов <i>VDR</i> , <i>CALCR</i> , <i>COL1A1</i> в зависимости от индекса массы тела в основной группе пациентов			
Ген/Поли-морфизм	Генотипы	Индекс массы тела, n (%)	
		от -3,0 до -1,0 n (%)	от -1,0 до +3,0 n (%)
<i>CALCR</i> с.1340C>Т	ТТ (1)	20 (17,8)	46 (40,8)
	СТ (2)	10 (8,8)	29 (25,6)
	СС (3)	4 (3,5)	4 (3,5)
p	$p=0,023$; $p_{1-2}=0,045$; $p_{1-3}=0,032$; $p_{2-3}=0,976$		
<i>COL1A1</i> с.104-441 G>Т	GG (1)	16 (14,2)	54 (47,7)
	GT (2)	19 (16,8)	23 (20,4)
	ТТ (3)	0	1 (0,9)
p	$p=0,015$; $p_{1-2}=0,028$; $p_{1-3}=0,043$; $p_{2-3}=0,674$		
Уровень 25(OH)D у пациентов основной группы в зависимости от генотипов полиморфизмов гена <i>VDR</i>			
Полимор-физм гена <i>VDR</i>	Генотип аллель	n (%)	25(OH)D, нг/мл Me (Q1; Q3)
<i>VDR</i> с.1174+283 G>А (BsmI)	AA (1)	14 (12,3)	19,60 (21,45; 27,40)
	GA (2)	55 (48,7)	19,57 (25,68; 34,64)
	GG (3)	44 (38,9)	16,50 (20,40; 31,30)
$p=0,039$; $p_{1-2}=0,088$; $p_{1-3}=0,891$; $p_{2-3}=0,021$			

Примечание: применялся критерий Краскела – Уоллиса для независимых выборок.

Более низкие значения кальцидиола у детей основной группы характерны для носителей генотипа GG гена *VDR* с.1174+283 G>А (BsmI) $p=0,039$ (табл. 4). Анализ уровня кальцидиола у пациентов с ВЗК в зависимости от генотипов полиморфизмов гена *VDR* не выявил статистически значимых различий между носителями разных генотипов полиморфизмов с.1206 Т>С (ТаqI), с.1174+283G>А, (BsmI), с.1025-49G>Т (АраI) $p>0,05$, однако у пациентов с БК в зависимости от генотипа полиморфизма *VDR* с.152 Т>С (FokI) обнаружена статистически значимая разница ($p=0,048$) уровня 25(OH)D. Минимальный уровень кальцидиола наблюдался у носителей генотипа ТТ – 13,40 нг/мл (17,89; 21,16), у носителей генотипа ТС уровень 25(OH)D был выше – 16,60 нг/мл (22,10; 29,65). Наиболее высокая медианная концентрация 20,10 нг/мл (27,89; 32,25) зафиксирована у носителей генотипа СС.

При исследовании влияния генетических вариантов гена *VDR*, *COL1A1*, *CALCR* на ВМД (г/см²), ВМС (г/см) и на биохимические показатели костного ремоделирования у пациентов основной группы различий между генотипами не выявлено.

В ходе исследования не обнаружено значимых различий уровня С-концевых телопептидов коллагена 1 типа (нг/мл) в зависимости от носительства генотипов гена *COL1A1* (с.104-441 G>Т) у пациентов основной группы. Результаты анализа полиморфизма с.1340 С>Т гена *CALCR* не показали значимого влияния на концентрацию кальцитонина в сыворотке крови (пг/мл) в основной группе детей.

В последние годы активно изучается роль полиморфизмов гена *VDR* в развитии и течении ВЗК [7]. Исследование 2025 года, включившее 144 пациента с ВЗК (76 с БК и 68 с ЯК), выявило связь с полиморфизмом гена *VDR*. Показано, что генотип ff (СС) полиморфизма FokI ассоциирован с повышенным риском развития ЯК по сравнению с БК (36,4 против 7,7 %; $p=0,044$) [8]. В настоящем исследовании не установлено ассоциативного риска возникновения ВЗК при общегрупповом исследовании, однако при анализе по нозологиям были обнаружены значимые ассоциации с БК. Генотип AA (BsmI) продемонстрировал предрасполагающее влияние в развитии БК (OR=3,667; $p=0,035$), генотип СС (ТаqI) был значимо ассоциирован с повышенным риском развития БК. Его распространенность в основной группе пациентов была в 4 раза выше, чем в контрольной ($p=0,019$).

Известно, что иммунная дисрегуляция играет ключевую роль в патогенезе ВЗК [9]. Дефицит кальцидиола ассоциирован с усилением воспалительной активности, что подтверждается корреляцией между его низким уровнем и повышением концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α . Примечательно, что низкий уровень 25(OH)D часто отмечается у детей с ВЗК [10].

При анализе течения БК была выявлена ассоциация клинической активности с определенными генотипами гена *VDR*. Умеренная активность характерна для носителей генотипа ТС (ТаqI) $p=0,047$, в то время как генотипы ТТ (ТаqI) и GG (BsmI) ассоциировались с минимальной активностью и благоприятным прогнозом ($p=0,036$). Ассоциации клинической активности заболевания у пациентов с ЯК с изучаемыми полиморфизмами гена *VDR* выявлено не было. Полиморфизмы гена *VDR* ассоциированы не только с предрасположенностью к БК, но и с её клиническим

разнообразием: отдельными фенотипами, риском развития осложнений и ответом на терапию [11]. Так, недавнее исследование L. Gisbert – Ferrándiz и соавт. выявило ассоциацию генотипа aa (TT) Apal с низким риском развития перианальных свищей при БК [12]. В настоящей работе перианальные поражения на фоне БК встречались в 4,4 раза чаще у носителей генотипа GT Apal полиморфизма (OR=4,400; p=0,049). Его носительство также ассоциировано с меньшей частотой применения терапии ГКС у пациентов с ВЗК (OR=1,238; p=0,022).

Согласно имеющимся научным данным, полиморфизм FokI гена VDR оказывает регулирующее влияние на иммунную систему. В частности, для генотипа FF характерна повышенная активность провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB. Так, в исследуемой популяции Восточной Индии у 48 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с 50 респондентами контрольной группы была выявлена значимая связь между полиморфизмом гена VDR FokI (rs2228570) и аутоиммунным тиреоидитом. При этом преобладание генотипа FF (TT) является сильным фактором предрасположенности к аутоиммунному тиреоидиту и дефициту витамина D [13]. В настоящем исследовании у пациентов с БК, носителей генотипа TT полиморфизма FokI, чаще отмечалось снижение уровня кальцидиола (p=0,048). Снижение концентрации кальцидиола зафиксировано у пациентов с ВЗК, носителей генотипа GG полиморфизма BsmI (p=0,039). Полученные данные согласуются с результатами других отечественных исследований, в которых у детей с бронхиальной астмой (OR=5,9; p=0,011) и ювенильным идиопатическим артритом (OR=8,2; p=0,006) показаны ассоциации выраженного дефицита 25(OH)D с генотипом TT FokI полиморфизма гена VDR [14, 15].

В результате биоинформатического анализа гена COL1A1 показано его участие в патогенезе ВЗК, в частности, влияние на усиление экспрессии провоспалительных медиаторов и прогрессирование фиброза. Это послужило основанием использовать ген COL1A1 в качестве диагностического биомаркера при ЯК и БК [16]. Рабочей группой исследователей из Польши была проведена оценка дифференциальной экспрессии гена COL1A1. Показано, что ген COL1A1 сверхэкспрессируется в тканях при ВЗК и колоректальном раке по сравнению с нормальными тканями. Кроме того, пациенты с низкой экспрессией COL1A1 имели более длительную безрецидивную выживаемость (p=0,01), чем пациенты с высокой экспрессией [17].

CALCR – ключевой регулятор костного метаболизма, подавляющий резорбцию. Наличие генотипа AA гена CALCR связано с более низкими показателями МПК у здоровых мужчин [3]. Пациенты с ВЗК и низким индексом массы тела имеют более тяжелое течение заболевания [18]. В настоящем исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма гена COL1A1 и гена CALCR с особенностями течения ВЗК, нарушениями МПК и биохимическими маркерами костного ремоделирования, однако генотип GG гена COL1A1 и генотип TT гена CALCR были ассоциированы с нормальной массой (индекс массы тела от -1,0 до +3,0; p=0,015 и p=0,023 соответственно).

Заключение. Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что полиморфизмы генов костного метаболизма (VDR, COL1A1, CALCR), не являясь маркерами общей предрасположенности к ВЗК, оказывают существенное модулирующее влияние на клинические фенотипы заболевания (особенно при БК), а также на содержание 25(OH)D и физические параметры у детей. Так, варианты гена VDR (Taql, BsmI, Apal) значимо ассоциированы с риском развития, активностью и перианальными осложнениями БК. Определенные генотипы VDR (BsmI, FokI) связаны с более низким уровнем кальцидиола у детей с ВЗК. Анализируемые полиморфные варианты генов костного метаболизма не влияли в изучаемой выборке пациентов на минеральную плотность кости и показатели костного метаболизма.

Выявление ассоциаций с конкретными фенотипами (активность БК, перианальные поражения) и коморбидными состояниями (дефицит витамина D, нутритивный дефицит) способствует выделению групп пациентов, требующих усиленного мониторинга и превентивных вмешательств, что является шагом к персонализированной медицине в педиатрии и гастроэнтерологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания «Закономерности и механизмы снижения минеральной плотности кости у здоровых детей и при различных моделях воспаления (микробно-воспалительной, аллергической, метаболической и аутоиммунной). Совершенствование профилактики и терапии в реальной клинической практике» (номер государственной регистрации 122013100175-3).

Литература/References

1. Кондратьева Е. И., Лoshkova E. B., Ильенкова Н. А., Мизерницкий Ю. Л., Климов Л. Я. [и др.]. Роль гена VDR в формировании клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при бронхиальной астме. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):43-54. [Kondrateva E. I., Loshkova E. V., Ilenkova N. A., Mizernickii Yu. L., Klimov L. Ya. [et al.]. The role of the VDR gene in the formation of clinical manifestations, complications, and response to therapy in bronchial asthma. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. – Issues of practical pediatrics. 2023;18(1):43-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-43-54>.
2. Selvaraj V., Sekaran S., Dhanasekaran A., Warrior S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation*. 2024;136:100757. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2024.100757>
3. Jówko E., Długolecka B., Cieśliński I., Kotowska J. Polymorphisms in Genes Encoding VDR, CALCR and Antioxidant Enzymes as Predictors of Bone Tissue Condition in Young, Healthy Men. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3373. <https://doi.org/10.3390/ijms24043373>
4. van Rhee P. F., Aloï M., Assa A., Bronsky J., Escher J. C. [et al.]. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J. Crohns Colitis*. 2021;15(2):jjaa161. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
5. Turner D., Ruemmele F. M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A. M., de Carpi J. M. [et al.]. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1.2: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018;67(2):257-291,292-310. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>
6. Demay M. B., Pittas A. G., Bikle D. D., Diab D. L., Kiely M. E. [et al.]. Vitamin D for the Prevention of Disease:

- An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024;109(8):1907-1947. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>
- Sun X., Wu Y., Han C., Zhang N., Chen X. [et al.]. Intestinal epithelial vitamin D receptor defense against inflammatory bowel disease via regulating microfold cells. *Immunol. Lett.* 2024;270:106925. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2024.106925>
 - Kafentzi T., Tsounis E. P., Tourkochristou E., Avramopoulou E., Aggeletopoulou I. [et al.]. Genetic Polymorphisms (Apal, FokI, BsmI, and TaqI) of the Vitamin D Receptor (VDR) Influence the Natural History and Phenotype of Crohn's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(5):1848. <https://doi.org/10.3390/ijms26051848>
 - Jiang P., Zheng C., Xiang Y., Malik S., Su D. [et al.]. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023;69:28-42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.07.005>
 - Kim K. B., Kim H. W., Lee J. S., Yoon S. M. [Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D]. *Korean J. Gastroenterol.* 2020;76(6):275-281. <https://doi.org/10.4166/kjg.2020.160>
 - Cusato J., Cafasso C., Antonucci M., Palermi A., Manca A. [et al.]. Correlation between Polymorphisms of Vitamin D Metabolism Genes and Perianal Disease in Crohn's Disease. *Biomedicine.* 2024;12:320. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12020320>
 - Gisbert-Ferrández L., Llau J., Ortiz-Masia D., Cosín-Roger J., Macías-Ceja D. C. [et al.]. Apal Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene Decreases the Risk of Perianal Fistulas in Crohn's Disease. *Nutrients.* 2024;16(20):3485. <https://doi.org/10.3390/nu16203485>
 - Sinharay M., Dasgupta A., Karmakar A. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (Fok 1), Vitamin D Status and Autoimmune Thyroiditis. *Mymensingh Medical Journal.* 2024;33(3):914-922.
 - Кондратьева Е. И., Лошкова Е. В., Ильенкова Н. А., Мизерницкий Ю. Л., Климов Л. Я. [и др.]. Роль гена VDR в формировании клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при бронхиальной астме. *Вопросы практической педиатрии.* 2023;18(1):43-54. [Kondratyeva E. I., Loshkova E. V., Ilenkova N. A., Mizer-nitskii Yu. L., Klimov L. Ya. [et al.]. The role of the VDR gene in the formation of clinical manifestations, complications and response to therapy in bronchial asthma. *Voprosy prakticheskoy pediatrii. – Issues of Practical Pediatrics.* 2023;18(1):43-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-43-54>
 - Лошкова Е. В., Кондратьева Е. И., Климов Л. Я., Подчер-няева Н. С., Ильенкова Н. А. [и др.]. Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями, осложнениями и обеспеченностью витамином D на фоне ювенильного идиопатического артрита у детей. *Вопросы детской ди-етологии.* 2023;21(3):42-52. [Loshkova E. V., Kondra-teva E. I., Klimov L. Ya., Podchernyaeva N. S., Ilenko-va N. A. [et al.]. Associations of the VDR gene with clinical manifestations, complications, and vitamin D supplementation in juvenile idiopathic arthritis in children. *Voprosy detskoy dietologii. – Issues of pediatric dietetics.* 2023;21(3):42-52. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-3-42-52>
 - Zhang K., Yang J., Yang Q. Q., Guo J. A., Huang Q. H. [et al.]. ER stress genes (COL1A1, LOXL2, VWF) predicts IKK-16 as a Candidate therapeutic target for colitis-related inflammation and fibrosis suppression. *Front. Immunol.* 2025;16:1587860. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1587860>
 - Pawlak M., Kałuzińska-Kołat Ż., Pasięka Z. W., Kołat D., Pluciennik E. The critical role of COL1A1 revealed by in-tegrated bioinformatics analysis of differentially-expressed genes in colorectal cancer and inflammatory bowel disease. *Comput. Biol. Med.* 2025;190:110116. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110116>
 - Jabłońska B., Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detec-tion in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nut-rients.* 2023;15(8):1991. <https://doi.org/10.3390/nu15081991>

Поступила 15.12.2025

Сведения об авторах:

Ерохина Мария Ильинична, научный сотрудник отдела педиатрии, врач-гастроэнтеролог педиатрического отделения; тел.: +79265917995; e-mail: m.ero@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3441-4626>

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы; тел.: +79162553385; e-mail: elenafpk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Лошкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ведущий научный сотрудник; тел.: +79234081905; e-mail: loshkova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Яблокова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова; тел.: +79165251754; e-mail: yablokova_e_a@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>