



Оригинальная статья

Клинико-неврологические особенности течения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов с полиморфизмом RS1143627 гена *IL-1β*

Статинова Е.А.¹ • Фоминова Н.В.¹ • Кишеня М.С.¹

Статинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7477-8857>. E-mail: sneuro@inbox.ru

Фоминова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики¹. E-mail: natali7370@mail.ru

Кишеня Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., начальник отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>
✉ 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Российская Федерация. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Актуальность. Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ВПКРП) развивается вследствие воздействия физических нагрузок, травм спины, курения. Наличие генетического полиморфизма цитокина интерлейкина-1β (IL-1β) способствует прогрессированию ВПКРП за счет его увеличенной продукции при определенных генетических вариантах.

Цель – определить ассоциацию полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* с ВПКРП, а также связь с клинико-неврологическими особенностями ВПКРП на фоне лечения.

Материал и методы. Обследован 121 пациент с ВПКРП в возрасте от 22 до 66 лет (медиана – 41 [35; 49] год; мужчин – 110 (90,91%)), прошедший лечение в неврологическом отделении стационара в период с января 2023 по февраль 2024 г., и 100 практически здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту. По результатам клинико-неврологических исследований определяли показатели цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), опросников Освестри, Роланда – Морриса. Полиморфизм rs1143627 выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (амплификатор IQ5 (Bio-Rad, США)) с помощью тест-системы SNP-экспресс (IL-1β-31C/T) (Литех, Россия).

Результаты. Развитие ВПКРП было связано с распределением аллелей ($\chi^2 = 3,93$; $p = 0,049$) и генотипов по доминантной модели ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,032$) полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β*. Минорная аллель Т увеличивала шансы возникновения ВПКРП (отношение шансов (ОШ) 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,004–2,26) в доминантной модели, сумма генотипов СС + СТ также увеличивала шансы развития заболевания (ОШ 1,814; 95% ДИ 1,056–3,115). Показатели ЦРШ

на фоне лечения свидетельствовали о существенном преобладании боли у носителей аллели Т (СТ + ТТ) ($p < 0,001$). При оценке опросников Освестри и Роланда – Морриса наличие минорной Т-аллели в генотипах СТ + ТТ демонстрировало значимое преобладание нарушений жизнедеятельности и менее эффективные результаты после курса лечения ($p < 0,001$). У лиц в возрасте ≤ 41 года в мультипликативной модели минорная аллель Т повышала риск развития ВПКРП в 1,8 раза (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,02–3,18) и в доминантной модели сумма генотипов с минорной аллелью Т (СТ + ТТ) повышала риск развития ВПКРП в 2,23 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,05–4,72).

Заключение. Установлена ассоциация полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* с развитием ВПКРП, более высоким риском заболевания у пациентов ≤ 41 года, более выраженными показателями ЦРШ, опросников Освестри и Роланда – Морриса, что связано с наличием минорной аллели Т и генотипов СТ + ТТ.

Ключевые слова: вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия, цифровая рейтинговая шкала, шкала Освестри, полиморфизм rs1143627, ген *IL-1β*

Для цитирования: Статинова ЕА, Фоминова НВ, Кишеня МС. Клинико-неврологические особенности течения вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов с полиморфизмом RS1143627 гена *IL-1β*. Альманах клинической медицины. 2024;52(6):307–314. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-031.

Поступила 05.08.2024; доработана 29.10.2024; принята к публикации 06.11.2024; опубликована онлайн 21.11.2024

¹ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Российская Федерация



Вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия (ВПКРП) – распространенный неврологический синдром с выраженной болью, возникающий при повреждении спинномозговых корешков в результате их сдавления структурными компонентами межпозвоночных дисков (МПД). ВПКРП признана важной медицинской и социально-экономической проблемой, связанной с прогрессирующим течением, инвалидизацией пациентов и высокой стоимостью лечения. Наиболее частой причиной ВПКРП являются дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника с формированием межпозвоночных грыж [1]. ВПКРП имеет мультифакториальную природу. Факторами риска считаются травмы, чрезмерные физические нагрузки, избыточная масса тела, курение, которые выступают в качестве триггеров в инициации воспаления и повреждения структурных компонентов МПД [2, 3]. Среди факторов высокого риска ВПКРП выделяют также молодой возраст, что обуславливает необходимость поиска патогенетических механизмов ускоренной дегенерации МПД [4].

Немаловажная роль в прогрессировании дегенеративно-дистрофических повреждений МПД принадлежит патогенетически значимым генетическим маркерам, таким как гены коллагена I, II, IX, XI типов, агреккана, рецептора витамина D, матриксных металлопротеиназ 3-го и 9-го типов, интерлейкинов (IL) 1, 6, 10 и др. [5–10]. Среди вышеперечисленных генов, ассоциированных с дегенеративно-дистрофическими повреждениями МПД, к критическим факторам усиления воспалительного процесса относят ген *IL-1β* с высоким уровнем экспрессии в клетках пульпозного ядра и фиброзного кольца с дегенерацией и гибелью клеток МПД [8, 11–13]. Молекулярно-клеточные механизмы дегенеративно-дистрофических процессов МПД, связанные с увеличением продукции *IL-1β*, обуславливают деградацию внеклеточного матрикса, воспалительные реакции, увеличивают скорость клеточного старения, индуцируя ангиогенез, неоиннервацию, окислительный стресс, апоптоз, пироптоз и ферроптоз клеток МПД [13–15]. Ген *IL-1β* расположен на 2-й хромосоме, обладает высокой степенью полиморфизма с однонуклеотидными заменами в позициях T-31C (rs1143627), T-511C (rs16944), C3953T (rs1143634), G-1473C (rs1143623), которые могут влиять на скорость транскрипции гена, что приводит к повышению или снижению синтеза цитокина *IL-1β* с последующим изменением активности регуляторных процессов [8]. Исследования полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β*

позволяют считать его одной из важных детерминант развития и прогрессирования ВПКРП [16], однако такие работы немногочисленны, имеют неоднозначные результаты, отличающиеся в зависимости от популяции и этнической группы.

Цель настоящего исследования состояла в определении ассоциации полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* (-31C/T) с ВПКРП, а также в анализе связи с клиническими особенностями заболевания.

Материал и методы

В исследование был включен 121 пациент с дегенеративно-дистрофическими повреждениями МПД на уровне L3–L4, L4–L5, L4–S1 (группа «случаи») и 100 человек без ВПКРП, а также других воспалительных заболеваний в анамнезе (группа «контроль»). Пациенты с ВПКРП проходили лечение в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы им. Калинина Минздрава Донецкой Народной Республики в период с января 2023 по февраль 2024 г. Возраст пациентов варьировал от 22 до 66 лет (медиана – 41 [35; 49] год), длительность заболевания с момента установления диагноза – от 24 месяцев до 26 лет. Женщин было 11 (9,09%), мужчин – 110 (90,91%). Преобладание лиц мужского пола было связано с тяжелой физической нагрузкой в ходе военной службы, профессиональной деятельности водителей, шахтеров, строителей и др. В контрольной группе медиана возраста составила 41 [34; 52] год. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не было.

Большинство пациентов обследовали методом магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, у 4 пациентов из-за присутствия металлических пластин, протезов, осколков выполняли компьютерную томографию.

Соматическое обследование пациентов с ВПКРП проводили по общепринятым стандартам, и оно было направлено на выявление признаков «специфического» заболевания (опухоль, травма, инфекционное, системное воспалительное заболевание и др.). Среди лабораторно-диагностических тестов обязательными для исследования были общий (клинический) анализ крови, мочи, биохимические маркеры функции печени, почек. При наличии симптомов «специфического» заболевания проводили необходимое дополнительное обследование. Для оценки динамики заболевания, интенсивности боли и эффективности лечения использовали цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ), опросники Освестри и Роланда – Морриса [17].



В соответствии с действующими клиническими рекомендациями¹ основу лечения составляло парентеральное применение нестероидных противовоспалительных (диклофенак, лорноксикам), обезболивающих средств (кеторолак, метамизол натрия, комбинированный препарат метамизола натрия, питофенона и фенпивериния бромида), миорелаксантов (толперизон, тизанидин), комплекса витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂), у 5 пациентов при острой интенсивной боли применяли эпидуральное введение глюкокортикоидных препаратов [18, 19].

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие. Проведение исследования было одобрено комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России (протокол № 3 от 23.05.2024).

Исследование полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* проводили при помощи аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на амплификаторе IQ5 (BioRad, США) с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I согласно инструкции производителя. Для выявления полиморфизмов

в геноме человека методом ПЦР применяли наборы реагентов SNP-экспресс (*IL-1β*-31C/T) (НПФ Литех, Россия). Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови осуществляли с использованием комплекта реактивов ДНК-экспресс-кровь (НПФ Литех, Россия).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые независимые различия оценивали, используя критерий Манна – Уитни (U). Сравнение различий двух зависимых выборок выполняли с помощью критерия Вилкоксона (T). При статистическом анализе результатов генетических исследований рассчитывали частоту аллелей, генотипов, отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки связи между полиморфизмом rs1143627 и ВПКРП использовали кодоминантную, мультипликативную, доминантную и рецессивную модели наследования. При выявлении различий частот генотипов и аллелей, значимых по критерию χ^2 Пирсона [20], оценивали ассоциацию с ВПКРП (генетический риск) для исследованных моделей.

Таблица 1. Анализ связи между полиморфизмом rs1143627 гена *IL-1β* и риском развития вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии

Генотипы / аллели	Пациенты с ВПКРП, абс. (f) (n = 121)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 100)	p	ОШ [95% ДИ]	p (χ^2)
Кодоминантная модель					
СС	43 (0,355)	50 (0,50)	0,042	0,551 [0,321–0,947]	0,089 (4,92)
СТ	68 (0,562)	45 (0,450)	0,128	1,568 [0,92–2,672]	
ТТ	10 (0,083)	5 (0,05)	0,489	1,712 [0,565–5,183]	
Мультипликативная модель					
С	154 (0,636)	145 (0,725)	0,060	0,664 [0,442–0,996]	0,049 (3,93)
Т	88 (0,364)	55 (0,275)	0,060	1,506 [1,004–2,261]	
Доминантная модель					
СС	43 (0,355)	50 (0,50)	0,042	0,551 [0,321–0,981]	0,032 (4,7)
СТ + ТТ	78 (0,645)	50 (0,50)	0,042	1,814 [1,056–3,115]	
Рецессивная модель					
СС + СТ	111 (0,917)	95 (0,950)	0,364	0,584 [0,193–1,491]	0,264 (0,922)
ТТ	10 (0,083)	5 (0,050)	0,364	1,712 [1,565–5,183]	

χ^2 – критерий Пирсона, f – частота, n – число наблюдений, p – статистическая значимость различий между группами, ВПКРП – вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов



Результаты

Частоты генотипов rs1143627 в контрольной группе и группе пациентов с ВПКРП соответствовали случайному характеру наследования согласно равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 1,65$; $p = 0,457$ и $\chi^2 = 5,56$; $p = 0,065$ соответственно).

Анализ сравнения частот аллелей rs1143627 в мультипликативной модели показал наличие связи с развитием ВПКРП ($\chi^2 = 3,93$; $p = 0,049$) (табл. 1). При этом минорная аллель Т увеличивала шансы развития ВПКРП в 1,5 раза (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,004–2,26), а предковая аллель С уменьшала шансы развития заболевания (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,44–0,996). Распределение генотипов в доминантной модели (СС и СТ + ТТ) также имело статистическую значимость ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,032$), что подтверждало наличие ассоциации полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* с ВПКРП, а именно при условии наличия в генотипах минорной аллели Т (СТ + ТТ). В кодоминантной и рецессивной

моделях полиморфизм rs1143627 гена *IL-1 β* не имел связи с развитием ВПКРП ($\chi^2 = 4,92$; $p = 0,089$ и $\chi^2 = 0,92$; $p = 0,264$ соответственно) (см. табл. 1).

При исследовании потенциального влияния возраста пациентов на связь полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* с развитием ВПКРП установлено, что у лиц в возрасте ≤ 41 года полиморфизм rs1143627 гена *IL-1 β* связан с развитием ВПКРП в мультипликативной ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,044$) и доминантной ($\chi^2 = 4,44$; $p = 0,037$) моделях (табл. 2). У лиц в возрасте ≤ 41 года в мультипликативной модели минорная аллель Т повышала риск развития ВПКРП в 1,8 раза (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,02–3,18), в доминантной модели сумма генотипов с минорной аллелью Т (СТ + ТТ) повышала риск развития ВПКРП в 2,23 раза (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,05–4,72), что свидетельствовало о роли аллели Т как факторе риска дегенеративных поражений МПД.

Таблица 2. Анализ связи между полиморфизмом rs1143627 гена *IL-1 β* и риском развития вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатии со стратификацией по возрасту

Генотипы / аллели	Возраст ≤ 41 года				Возраст > 41 года			
	Пациенты с ВПКРП, абс. (f) (n = 64)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 52)	p (χ^2)	ОШ [95% ДИ]	Пациенты с ВПКРП, абс. (f) (n = 57)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 48)	p	ОШ [95% ДИ]
Кодоминантная модель								
СС	22 (0,344)	28 (0,538)	0,09 (4,91)	0,45 [0,21–0,95]	21 (0,368)	22 (0,458)	0,675	0,69 [0,32–1,51]
СТ	36 (0,563)	22 (0,423)		1,75 [0,84–3,67]	32 (0,561)	23 (0,479)		1,39 [0,64–3,01]
ТТ	6 (0,094)	2 (0,038)		2,59 [0,50–13,39]	4 (0,070)	3 (0,063)		1,13 [0,24–5,33]
Мультипликативная модель								
С	80 (0,625)	78 (0,750)	0,044 (4,13)	0,52 [0,27–0,99]	74 (0,649)	67 (0,698)	0,323	0,801 [0,45–1,43]
Т	48 (0,274)	26 (0,250)		1,80 [1,02–3,18]	40 (0,351)	29 (0,302)		1,25 [0,70–2,23]
Доминантная модель								
СС	22 (0,344)	28 (0,538)	0,037 (4,44)	0,45 [0,21–1,003]	21 (0,368)	22 (0,458)	0,27	0,69 [0,32–1,58]
СТ + ТТ	42 (0,656)	24 (0,462)		2,23 [1,05–4,72]	36 (0,632)	26 (0,542)		1,45 [0,66–3,17]
Рецессивная модель								
СС + СТ	58 (0,906)	50 (0,962)	0,21 (1,37)	0,39 [0,075–1,96]	53 (0,930)	45 (0,938)	0,44	0,88 [0,19–3,02]
ТТ	6 (0,094)	2 (0,038)		2,59 [0,50–13,39]	4 (0,070)	3 (0,063)		1,13 [0,24–5,33]

χ^2 – критерий Пирсона, f – частота, n – число наблюдений, p – статистическая значимость различий между группами, ВПКРП – вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов



Таблица 3. Влияние генотипов полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* по доминантной модели наследования на клинико-неврологические показатели пациентов с вертеброгенной пояснично-крестцовой радикулопатией до и после лечения

Параметр, Me [Q1; Q3]	До лечения			После лечения			p (T)
	Всего, n = 121	CC, n = 43	CT + TT, n = 78	Всего, n = 121	CC, n = 43	CT + TT, n = 78	
ЦРШ, см	6 [5; 7]	5 [4; 6]	6 [5; 7]	4 [3; 5]	3 [2; 4]	5 [4; 5]	p _a < 0,001 p ₆ < 0,001 p ₈ < 0,001
		p (U) < 0,001			p (U) < 0,001		
Шкала Освестри, баллы	43 [37; 46]	37 [36; 40]	45 [43; 47]	33 [29; 37]	31 [24,5; 32,5]	35 [32,25; 38,75]	p _a < 0,001 p ₆ < 0,001 p ₈ < 0,001
		p (U) < 0,001			p (U) < 0,001		
Шкала Роланда – Морриса, баллы	16 [12; 19]	12 [9,5; 14,5]	18 [16; 20]	6 [5; 8]	5 [4; 6]	7 [6; 8]	p _a < 0,001 p ₆ < 0,001 p ₈ < 0,001
		p (U) < 0,001			p (U) < 0,001		

Me – медиана; n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий; p_a – до и после лечения в общей группе пациентов с ВПКРП, p₆ – до и после лечения у носителей генотипа CC, p₈ – до и после лечения у носителей генотипов CT + TT; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; T – критерий Вилкоксона; U – критерий Манна – Уитни; ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

Анализ влияния генотипов доминантной модели полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* на степень выраженности клинико-неврологических нарушений у пациентов с ВПКРП до и после стационарного лечения с оценкой болевого синдрома по ЦРШ и ограничения жизнедеятельности по опросникам Освестри и Роланда – Морриса показал, что в целом интенсивность боли после лечения значимо снижалась, показатели ЦРШ уменьшились на 33,3% – с 6 [5; 7] до 4 [3; 5] см (p < 0,001) (табл. 3). Интенсивность боли до лечения значимо преобладала у пациентов с генотипами CT + TT в сравнении с носителями CC-генотипа (p < 0,001). Клинически значимое снижение медианного показателя ЦРШ на фоне лечения сопровождалось преобладанием боли у носителей генотипов CT + TT – 5 [6; 7] см по сравнению с носителями предкового генотипа CC – 4 [5; 6] см (p < 0,001). Оценка качества жизни после курса лечения в общей группе ВПКРП свидетельствовала о существенном улучшении: по опроснику Освестри на 28% – с 43 [37; 46] до 33 [29; 37] баллов (p < 0,001), по опроснику Роланда – Морриса на 60% – с 16 [12; 19] до 6 [5; 8] баллов. Ощутимый эффект терапевтического лечения был отмечен пациентами по категориям «интенсивность боли», «досуг», «самообслуживание», «положение сидя», «поездки», «поднятие предметов». Аналогичная ситуация с отличием в распределении по генотипам имела место при оценке анкеты Освестри и Роланда – Морриса: наличие

минорной T-аллели у носителей генотипов CT + TT демонстрировало значимое преобладание нарушений жизнедеятельности и меньшую эффективность консервативного лечения (p < 0,001), что свидетельствовало о патогенном влиянии носительства T-аллели полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β*, связанной с гиперэкспрессией провоспалительного цитокина *IL-1β*, и его роли в прогрессировании дегенеративно-дистрофических нарушений МПД.

Обсуждение

В проведенном исследовании показано наличие связи между полиморфизмом rs1143627 гена *IL-1β* и ВПКРП. Связь полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* с ВПКРП установлена по мультипликативной (p = 0,049) и доминантной (p = 0,032) моделям. Минорная T-аллель в мультипликативной модели увеличивала шансы развития ВПКРП в 1,5 раза. При наличии минорной T-аллели в доминантной модели (CC против CT + TT) шансы развития ВПКРП возрастали почти вдвое, что свидетельствовало о патогенной роли провоспалительного цитокина *IL-1β* в повреждении тканей МПД при ВПКРП, сопровождаемом болью и воспалением [14, 15].

При исследовании потенциального влияния полиморфизма rs1143627 гена *IL-1β* на возрастные особенности ВПКРП установлено, что у пациентов моложе 41 года полиморфизм rs1143627 связан с повышенным риском развития ВПКРП в мультипликативной модели для T-аллели



($p = 0,044$) и в доминантной модели для генотипов СТ + ТТ ($p = 0,037$). Таким образом, Т-аллель полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* является возрастзависимым фактором риска тяжести дегенеративно-дистрофических повреждений МПД при ВПКРП.

Для выяснения потенциального генетического влияния исследуемого полиморфизма на течение ВПКРП по результатам лечения установлены ассоциации генотипов rs1143627 в доминантной модели гена *IL-1 β* с характеристиками выраженности боли по ЦРШ ($p < 0,001$), ограничения жизнедеятельности по опросникам Освестри ($p < 0,001$) и Роланда – Морриса ($p < 0,001$).

Венгерские исследователи показали наличие ассоциации протективного С-аллельного варианта полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* с долгосрочными результатами оперативного лечения поясничного отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических повреждениях у пациентов со значимым улучшением неврологического состояния (ОШ 1,49; $p = 0,049$) [16].

Норвежские исследователи изучили комбинированный эффект генотипов rs1800587 гена *IL-1 α* , rs1143627 гена *IL-1 β* и rs2234677 гена *IL-1RN* на результаты лечения грыж МПД поясничного отдела, зафиксированный с помощью показателей визуальной аналоговой шкалы и опросника Освестри, в течение одногодичного наблюдения [21]. Согласно полученным результатам, при гаплотипе с минорной Т-аллелью *IL-1 α* в сочетании с А-аллелью *IL-1RN* наблюдалась более выраженная боль и медленное восстановление пациентов, тогда как при гаплотипе *IL-1 β /IL-1RN* не отмечено значимого влияния на неврологическое состояние. Выбор гаплотипов обусловлен взаимосвязанным участием генов, принадлежащих к семейству *IL-1*: *IL-1 α* , *IL-1 β* и антагониста рецептора *IL-1* (*IL-1RN*) [8]. *IL-1 α* , *IL-1 β* являются мощными индукторами воспаления, антагонист рецептора *IL-1RN* подавляет действие *IL-1*, конкурентно ингибируя связывание *IL-1* с его рецептором. Интенсивность воспалительной реакции регулируется балансом между *IL-1* и *IL-1RN*. Ингибирование биологических эффектов *IL-1* возможно при концентрации *IL-1RN*, в 100 раз превышающей уровень *IL-1* [8]. Обсуждается перспективное направление биотерапевтического лечения – ингибирование *IL-1 β* препаратами *IL-1RN* в ткани МПД для блокирования воспалительных

сигналов, замедления разрушения внеклеточного матрикса, уменьшения выработки коллагеназы II типа, желатиназы, казеиназы и др. [13, 22–24].

Полиморфизм rs1143634 гена *IL-1 β* один из наиболее изученных при дегенеративно-дистрофических нарушениях МПД. Замена цитозина на тимин в положении +3954 гена *IL-1 β* приводит к появлению минорной аллели Т, которая связана с повышенным синтезом *IL-1 β* [8, 21, 25]. При исследовании функционального полиморфизма rs1143634 гена *IL-1 β* у финских рабочих показано увеличение ОШ в 2,4 раза (95% ДИ 0,8–7,8) для минорного генотипа ТТ с гиперпродукцией *IL-1 β* и выраженными морфологическими изменениями в тканях МПД, что отражало тенденцию в увеличении риска дегенеративных изменений [8].

Результаты многочисленных исследований клиничко-неврологических особенностей ВПКРП у пациентов с полиморфизмами гена *IL-1 β* свидетельствуют о потенциальной роли цитокина *IL-1 β* в регуляции и поддержании воспаления, боли и прогрессирования заболевания.

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Не были учтены такие факторы риска, как курение и семейный анамнез. Кроме того, небольшое количество исследований полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* в группах «случай» и «контроль» не может представлять общую популяцию, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения роли полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* в развитии ВПКРП с увеличением численности исследуемых групп.

Заключение

Данное исследование предоставило доказательства влияния полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* на развитие ВПКРП. Отмечено увеличение шанса развития ВПКРП при преобладании минорной аллели Т. Впервые установлено, что полиморфизм rs1143627 гена *IL-1 β* связан с более высоким риском ВПКРП у лиц в возрасте ≤ 41 года. Носительство минорной Т-аллели как патогенетически значимого фактора ВПКРП сопровождается значительной интенсивностью боли и ограничением жизнедеятельности, а также низкой эффективностью лечения. Исследование полиморфизма rs1143627 гена *IL-1 β* служит важнейшим инструментом для прогностической оценки развития и исходов лечения ВПКРП. ©

¹ Дисконгенная пояснично-крестцовая радикулопатия. Клинические рекомендации Межрегиональной общественной организации «Общество по изучению боли». Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России (протокол № 28 от 23.10.2023). Доступно по: <https://painrussia.ru/study-of-pain/> (дата обращения 05.08.2024).



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.А. Статинова – разработка дизайна клинической части исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста

рукописи; Н.В. Фомина – анализ литературы, формирование групп пациентов и сбор клинического материала, анализ полученных данных, написание текста; М.С. Кишеня – анализ литературы, проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов, статистическая обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. *Lancet*. 2021;398(10294):78–92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00733-9.
- Schumann B, Bolm-Audorff U, Bergmann A, Ellegast R, Elsner G, Grifka J, Haerting J, Jäger M, Michaelis M, Seidler A. Lifestyle factors and lumbar disc disease: results of a German multi-center case-control study (EPILIFT). *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R193. doi: 10.1186/ar3164.
- Kim KS, Yoon ST, Park JS, Li J, Park MS, Hutton WC. Inhibition of proteoglycan and type II collagen synthesis of disc nucleus cells by nicotine. *J Neurosurg*. 2003;99(3 Suppl):291–297. doi: 10.3171/spi.2003.99.3.0291.
- Qi L, Luo L, Meng X, Zhang J, Yu T, Nie X, Liu Q. Risk factors for lumbar disc herniation in adolescents and young adults: A case-control study. *Front Surg*. 2023;9:1009568. doi: 10.3389/fsurg.2022.1009568.
- Zhang Y, Sun Z, Liu J, Guo X. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease. *Int J Biol Sci*. 2008;4(5):283–290. doi: 10.7150/ijbs.4.283.
- Kales SN, Linos A, Chatzis C, Sai Y, Halla M, Nasioulas G, Christiani DC. The role of collagen IX tryptophan polymorphisms in symptomatic intervertebral disc disease in Southern European patients. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(11):1266–1270. doi: 10.1097/00007632-200406010-00017.
- Jiang L, Wang C, Ye Z, Hu Q. A novel missense COL9A3 variant in a pedigree with multiple lumbar disc herniation. *J Orthop Surg Res*. 2024;19(1):19. doi: 10.1186/s13018-023-04481-2.
- Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, Ala-Kokko L, Luoma K, Raininko R, Saarela J, Riihimäki H. Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology*. 2004;15(5):626–633. doi: 10.1097/01.ede.0000135179.04563.35.
- Lin WP, Lin JH, Chen XW, Wu CY, Zhang LQ, Huang ZD, Lai JM. Interleukin-10 promoter polymorphisms associated with susceptibility to lumbar disc degeneration in a Chinese cohort. *Genet Mol Res*. 2011;10(3):1719–1727. doi: 10.4238/vol10-3gmr1283.
- Jacobsen HE, Khan AN, Levine ME, Filippi CG, Chahine NO. Severity of intervertebral disc herniation regulates cytokine and chemokine levels in patients with chronic radicular back pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(10):1341–1350. doi: 10.1016/j.joca.2020.06.009.
- Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R732–R745. doi: 10.1186/ar1732.
- Zhang C, Gullbrand SE, Schaer TP, Lau YK, Jiang Z, Dodge GR, Elliott DM, Mauck RL, Malhotra NR, Smith LJ. Inflammatory cytokine and catabolic enzyme expression in a goat model of intervertebral disc degeneration. *J Orthop Res*. 2020;38(11):2521–2531. doi: 10.1002/jor.24639.
- Li H, Wang X, Pan H, Xiao C, Wang C, Guo S, Long L, Shi H, Chen H, Li S. The mechanisms and functions of IL-1 β in intervertebral disc degeneration. *Exp Gerontol*. 2023;177:112181. doi: 10.1016/j.exger.2023.112181.
- Wang Y, Che M, Xin J, Zheng Z, Li J, Zhang S. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110660. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110660.
- Li Z, Yang H, Hai Y, Cheng Y. Regulatory effect of inflammatory mediators in intervertebral disc degeneration. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:6210885. doi: 10.1155/2023/6210885.
- Biczko A, Bereczki F, Koch K, Varga PP; Genodisc Consortium; Lazary A. Genetic variants of interleukin 1B and 6 are associated with clinical outcome of surgically treated lumbar degenerative disc disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):774. doi: 10.1186/s12891-022-05711-0.
- Рожков ДО, Зиновьева ОЕ, Носовский АМ, Парфенов ВА. Лечение пациенток с хронической неспецифической люмбагией, связанной с различными болевыми триггерами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4):72–77. doi: 10.17116/jnevro202312304172.
- Rozhkov DO, Zinovyeva OE, Nosovsky AM, Parfenov VA. [Treatment of patients with chronic nonspecific lumbalgia with various pain triggers]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4):72–77. Russian. doi: 10.17116/jnevro202312304172
- Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJA, Roelofs PDDM, Koes BW, van Tulder MW, Wertli MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for sciatica: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(8):586–594. doi: 10.1097/BRS.0000000000002092.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*. 2012;5:579–590. doi: 10.2147/JPR.S6775.
- Solé X, Guinó E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
- Moen A, Schistad EI, Rygh LJ, Røe C, Gjerstad J. Role of IL1A rs1800587, IL1B rs1143627 and IL1RN rs2234677 genotype regarding development of chronic lumbar radicular pain; a prospective one-year study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107301. doi: 10.1371/journal.pone.0107301.
- Swamy G, Salo P, Duncan N, Jirik F, Matyas J. IL-1Ra deficiency accelerates intervertebral disc degeneration in C57BL/6J mice. *JOR Spine*. 2022;5(2):e1201. doi: 10.1002/jsp2.1201.
- Shnayder NA, Ashotov AV, Trefilova VV, Nurgaliev ZA, Novitsky MA, Vaiman EE, Petrova MM, Nasyrova RF. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2360. doi: 10.3390/ijms24032360.
- Phillips KL, Jordan-Mahy N, Nicklin MJ, Le Maitre CL. Interleukin-1 receptor antagonist deficient mice provide insights into pathogenesis of human intervertebral disc degeneration. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1860–1867. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202266.
- Paz Aparicio J, Fernández Bances I, López-Anglada Fernández E, Montes AH, Paz Aparicio A, Pena Vázquez J, Ramos García S, Antón García S, López Fernández P, Valle-Garay E, Asensi V. The IL-1 β (+3953 T/C) gene polymorphism associates to symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J*. 2011;20 Suppl 3(Suppl 3):383–389. doi: 10.1007/s00586-011-1915-2.



Clinical and neurological specifics of the vertebrogenic lumbosacral radiculopathy course in the patients with RS1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene

E.A. Statinova¹ • N.V. Fominova¹ • M.S. Kishenya¹

Rationale: Vertebrogenic lumbosacral radiculopathy (VLSRP) is a consequence of exposure to physical exertion, back injuries, and smoking. Genetic polymorphism of the cytokine *IL-1β* contributes to the progression of VLSRP due to its increased production in certain genetic variants.

Aim: To establish an association between the rs1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene with VLSRP, as well as with clinical and neurological specifics of VLSRP during its treatment.

Methods: The study involved 121 patients with VLSRP aged 22 to 66 years (median, 41 [35; 49] years; men, 110 (90.91%)), treated in the in-patient Department of Neurology from January 2023 to February 2024, and 100 age- and gender compatible healthy subjects. Based on the results of clinical and neurological assessments, the indices of the Digital Rating Scale, Oswestry and Roland-Morris questionnaires were determined. The rs1143627 polymorphism was identified by real-time polymerase chain reaction (IQ5 amplifier (Bio-Rad, USA)) with the SNP-express (*IL-1β*-31C/T) test system (Litech, Russia).

Results: VLSRP was associated with the distribution of alleles ($\chi^2 = 3.93$; $p = 0.049$) and genotypes according to the dominant model ($\chi^2 = 4.7$; $p = 0.032$) of the rs1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene. The minor T allele increased the odds ratio for VLSRP (OR 1.51; 95% CI 1.004–2.26) in the dominant model; the sum of CC + CT genotypes was also associated with increased VPSRP odds ratio (OR 1.814; 95% CI 1.056–3.115). The DRS scores under treatment showed the significant predominance of pain in the T (CT + TT) allele carriers ($p < 0.001$). As assessed by

the Oswestry and Roland-Morris questionnaires, the minor T allele in CT + TT genotypes demonstrated prevailing everyday life activities and less effective results after a treatment course ($p < 0.001$). In the study subjects of ≤ 41 years of age, the multiplicative model showed a higher risk of VLSRP with the minor T allele by 1.8-fold (OR 1.80; 95% CI 1.02–3.19). In the dominant model, the sum of genotypes with the minor T allele (CT + TT) was associated with a 2.23-fold higher risk of VLSRP (OR 2.23; 95% CI 1.05–4.72).

Conclusions: We were able to find the association between the rs1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene with VLSRP, with a higher risk of the disease in the patients of ≤ 41 years of age, higher DRS, Oswestry, and Roland-Morris questionnaire scores, which was related to the presence of a minor T allele and CT + TT genotypes.

Key words: vertebrogenic lumbosacral radiculopathy, Digital Rating Scale, Oswestry questionnaire, rs1143627 polymorphism, *IL-1β* gene

For citation: Statinova EA, Fominova NV, Kishenya MS. Clinical and neurological specifics of the vertebrogenic lumbosacral radiculopathy course in the patients with RS1143627 polymorphism of the *IL-1β* gene. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(6):307–314. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-031.

Received 5 August 2024; revised 29 October 2024; accepted 6 November 2024; published online 21 November 2024

Elena A. Statinova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology and Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7477-8857>. E-mail: sneuro@inbax.ru

Natalya V. Fominova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics¹. E-mail: natali7370@mail.ru

Maria S. Kishenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Molecular Genetic Testing, Central Scientific Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>
✉ Pr-t Il'icha 16, Donetsk, 83003, Russian Federation. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

E.A. Statinova, the study concept and design of the clinical part of the study, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.V. Fominova, literature analysis, recruitment of the study subject groups, database management, analysis of the results, text editing; M.S. Kishenya, literature analysis, molecular genetic studies, analysis of the results, statistical analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹M. Gorky Donetsk State Medical University; pr-t Il'icha 16, Donetsk, 83003, Russian Federation