

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА FOKI (RS2228570) ГЕНА VDR У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ



Урунбаева Дилором Анваровна, Нажмутдинова Дилором Камардиновна
Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

АУТОИММУН ТИРЕОИДИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА VDR ГЕНИНИНГ FOKI ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ (RS2228570) АЛЛЕЛ ВА ГЕНОТИПИК ВАРИАНТЛАРИ ТАРҚАЛИШИНИ ЎРГАНИШ

Урунбаева Дилором Анваровна, Нажмутдинова Дилором Камардиновна
Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

STUDY OF THE PREVALENCE OF ALLELIC AND GENOTYPIC VARIANTS OF THE FOKI POLYMORPHISM (RS2228570) OF THE VDR GENE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Urunbayeva Dilorom Anvarovna, Najmutdinova Dilorom Kamardinovna
Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: endo_69@mail.ru

Резюме. FokI (rs2228570) VDR генининг аллел ва генотипик вариантларининг аутоиммун тиреоидит (АИТ) билан касалланган беморларга таъсирини баҳолаш. Материаллар ва усуллар: Тадқиқотда 139 нафар АИТ беморлари (109 аёл, 30 эркак, ўртача ёши 34,3±6,4 йил) ва назорат гуруҳи таркибида 47 киши (ўртача ёши 35,6±4,4 йил) қатнашди. Қалқонсимон без гормонлари, антитаналар ва D витамини – 25(OH)D, VDR генининг FokI (rs2228570) полиморфизми даражалари аниқланган. Натижалар: 25(OH)D даражаси АИТ беморларида 50% га камайган ($p < 0,05$). FokI полиморфизмининг T аллели асосий гуруҳда кўпроқ учраган (23,4% га нисбатан 6,4% назорат гуруҳида), C аллели эса камроқ учраган (76,6% га нисбатан 93,6%). T/C генотипининг мавжудлиги касаллик ривожланиш эҳтимолини 4,7 баробар ишончли оширади. Хулоса: T аллели ва T/C генотипи АИТ хавфини ошириб, касаллик эҳтимолини 4,5 баробарга кўпайтиради, ҳолбуки C аллели ҳимоявий омил бўлиши мумкин.

Калитли сўзлар: Аутоиммун тиреоидит, субклиник гипотиреоидизм, манифест гипотиреоидизм, аллелик ва генотипик вариантлар, VDR генининг FokI (rs2228570) полиморфизми.

Abstract. Objective: Evaluation of the impact of allelic and genotypic variants of the FokI (rs2228570) polymorphism of the VDR gene in patients with autoimmune thyroiditis. Materials and Methods: The study included 139 AIT patients (109 women, 30 men, mean age 34.3±6.4 years) and 47 individuals in the control group (mean age 35.6±4.4 years). Levels of thyroid hormones, antibodies, and vitamin D – 25(OH)D were measured, VDR gene polymorphism (rs2228570) FokI. Results: The 25(OH)D level was reduced by 50% in AIT patients ($p < 0.05$). The T allele of the FokI polymorphism was more frequent in the AIT group (23.4% vs. 6.4% in the control), while the C allele was less common (76.6% vs. 93.6%). The presence of the T/C genotype reliably increases the predisposition to disease development by 4.7 times. Conclusions: The T allele and the T/C genotype are associated with an increased risk of AIT, raising the likelihood of the disease by 4.5 times, whereas the C allele may serve as a protective factor.

Keywords: Autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, manifest hypothyroidism, allelic and genotypic variants, FokI (rs2228570) polymorphism of the VDR gene.

Введение. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы, характеризующееся воспалением и повреждением тканей щитовидной железы, что приводит к различным нарушениям ее функции [1]. Понимание генетических факторов, способствующих развитию АИТ, является важной задачей современной медицины, так как это может помочь в ранней диагностике и разработке эффективных методов профилактики и лечения аутоиммунного тиреоидита.

Полиморфизм FokI в гене VDR (гена рецептора витамина D) привлекает внимание исследователей благодаря своей роли в регуляции иммунных процессов и воспалительных реакций [2,15]. Витамин D и его рецептор играют ключевую роль в модуляции иммунного ответа, что делает их потенциально значимыми факторами в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая АИТ [3,4]. Полиморфизм FokI располагается в области, кодирующей часть белка VDR, и может влиять на его функциональность [5]. Ген VDR находится на хромосоме 12q13.11 и кодирует рецептор, который

связывается с активной формой витамина D — кальцитриолом [6]. VDR играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа, а также в метаболизме кальция и фосфора [7].

Несмотря на имеющиеся исследования, ассоциация между полиморфизмом FokI и развитием аутоиммунного тиреоидита до сих пор остается недостаточно изученной. Учитывая растущее число случаев АИТ и его влияние на качество жизни пациентов, изучение данной ассоциации может предоставить новые перспективы для понимания патогенеза заболевания и развития персонализированного подхода к лечению АИТ.

Таким образом, исследование ассоциации полиморфизма FokI гена VDR с развитием аутоиммунного тиреоидита имеет высокую актуальность, так как результаты могут внести вклад в улучшение методов диагностики и терапии, а также способствовать пониманию генетической предрасположенности к заболеванию. В нашем исследовании анализ ассоциаций полиморфизма rs2228570 в гене VDR был проведен при помощи сравнения двух выборок (пациентов и условно-здоровых лиц) по модели «case-control». В исследованных выборках ожидаемых и наблюдаемых частот полученное распределение аллелей и генотипов полиморфизма FokI гена VDR соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0.05$). Это свидетельствует об отсутствии значительных отклонений от ожидаемого распределения в исследуемой популяции.

Цель исследования. Оценка влияния аллельных и генотипических вариантов полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR у больных аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. Исследование было проведено в отделение 2-терапии и эндокринологии многопрофильной клиники ТМА. В исследование были включены 145 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с аутоиммунным тиреоидитом. Женщин было 115 (78,4%) – средний возраст $34,3 \pm 6,4$ года, мужчин – 30 (21,6%) – средний возраст $36,8 \pm 5,6$ года. Контрольную группу составил 47 человек в возрасте $35,6 \pm 4,4$ года. В ходе обследования проводились анкетирование, забор крови из локтевой вены и осмотр врача, на основании заключения которого делался вывод о состоянии здоровья испытуемых. В анализируемую выборку вошли лица, проживающие на исследуемой территории на протяжении трёх и более поколений, относящиеся к группе местного узбекского населения. Уровни гормонов и антител определяли методом иммунохемилюминисцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе YNLO (Китай). В сыворотке крови определяли уровни тиреотропного гормона – ТТГ, свободного трийодтиронина – св. Т3, свободного тироксина – св. Т4, антител к тиреопероксидазе – АТ-ТПО, антител к тиреоглобулину – АТ-ТГ, витамина D – 25(OH)D. Также был исследован общий кальций в крови с использованием тест-наборов фирмы HUMAN (Германия). За норму принимались предлагаемые нормативы для соответствующих коммерческих тест-наборов. Нормальные являлись значения ТТГ 0,3–4,0 мU/l, св. Т3 – 2,0–4,2 пг/мл, св. Т4 – 8,9–17,2 пг/мл, АТ-ТПО – 0–30 МЕ/мл, АТ-ТГ – 0–100

МЕ/мл. Оценка степени обеспеченности витамином D проводилась по уровню 25(OH)D в сыворотке крови (ИХЛА) с использованием критериев Международного общества эндокринологов (2011 г.) [2,8]. За нормальную обеспеченность витамином D принималось значение 25(OH)D в сыворотке крови выше 75 нмоль/л (30 нг/мл), за недостаток – 50 до 75 нмоль/л (20–30 нг/мл), а за дефицит – уровень ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось с использованием аппарата SonoScare SSI-6000 (Китай) с датчиком 7,5 МГц. Оценка объема железы осуществлялась на основе нормативных показателей, учитывающих площадь поверхности тела. Диагноз зоба ставился при превышении установленного верхнего предела нормы.

Генетическое исследование на полиморфизм FokI (rs2228570) гена VDR проводили в лаборатории молекулярной генетики клиники «Генотехнология».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием системы «STATISTICA 10.0» с учетом типа данных и размера исследуемых групп. Для анализа клинического материала применялись методы математической статистики, включая частотный анализ (%), методы вариационной статистики (среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка (m) и др.), дисперсионный анализ (t-критерий), а также корреляционный анализ (коэффициент парной корреляции r). Генетические данные обрабатывались с помощью универсального статистического программного комплекса Epi Info 7.2.2.2, предназначенного для научных исследований в области эпидемиологии. При анализе генетического материала использовались методы частотного анализа: ROC, AUS, OR и PXB-анализы. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты исследования. Диагноз АИТ был выставлен на основе стандартных критериев, включающих клинические симптомы гипотиреоза, гипотилизутиреоз, обнаруженный с помощью функциональных тестов щитовидной железы –ТТГ и повышенный уровень антитиреоидных антител – АТ-ТПО, АТ-ТГ, а также типичные результаты УЗИ щитовидной железы для АИТ. В контрольной группе нарушения щитовидной железы были исключены по данным анамнеза, УЗИ щитовидной железы и лабораторных данных (ТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ).

Антропометрические и биохимические характеристики всех субъектов — контрольной и группы АИТ – суммированы в таблице 1. Пациенты с АИТ и контрольная группа были хорошо сопоставимы по возрасту и полу. Кроме того, у лиц с АИТ были значительно повышены уровни ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ, а также снижены уровни свободного Т3, свободного Т4 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Содержание 25(OH)D в крови было ниже как в контрольной, так и в изучаемой группе, несмотря на это в группе пациентов этот показатель был ниже на 50% ($p < 0,05$).

При проведении ультразвукового обследования щитовидной железы объем последней в среднем составил $24,7 \pm 3,4$ см³ ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой - $13,5 \pm 2,5$ см³.

Таблица 1. Клинико -лабораторные характеристики больных с АИТ и контрольной группы

Переменные	Контроль (n=47)	Пациенты с АИТ (n=145)	P значение
Возраст (лет); медиана (межквартильный размах)	43 (39–45)	43 (40–44)	0,066
Пол			
Мужской (%)	7 (14,8%)	15 (10,3%)	-
Женский (%)	40 (85,2%)	130 (89,7%)	-
ИМТ	28,6±3,2	30,5±2,9	-
История АИТ (%)	—	57 (39,3%)	-
Объём щитовидной железы (мл)	11.39±1,2	10.39±1,3	-
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,5±2,2	6,8±1,0	<0,05
св.Т3 (пг/мл)	3,1±0,8	1,9±0,02	<0,05
св.Т4 (пг/мл)	15,4±1,6	9,3±0,9	<0,05
АТ-ТПО (МЕ/мл)	12,4±2,2	290,5±9,8	<0,05
АТ-ТГ (МЕ/мл)	30,2±5,2	621,6±12,4	<0,05
25(ОН)D (нг/мл)	26,7±5,7	11,5±2,2	<0,05
Общий кальций, (ммоль/л)	2,3±0,73	2,25±0,54	0,066

Примечание: наличие достоверности по отношению к контролю, уровень статистической значимости - $p < 0,05$

Таблица 2. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма FokI (rs2228570) в гене VDR в группах пациентов и контроля

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	Т		С		Т/Т		Т/С		С/С	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n = 145)	68	23,45	222	76,55	12	8,28	44	30,34	89	61,38
Гипертиреоз (n = 6)	3	25	9	75	0	0	3	50	3	50
Эутиреоз (n = 77)	33	21,43	121	78,57	7	9,09	19	24,68	51	66,23
Субклинический гипотиреоз (n = 42)	22	26,19	62	73,81	4	9,52	14	33,33	24	57,14
Манифестный гипотиреоз (n = 20)	10	25	30	75	1	5	8	40	11	55
Контрольная группа (n = 47)	6	6,38	88	93,62	1	2,13	4	8,51	42	89,36

Таблица 3. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма FokI в гене VDR в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная гр.							
	n	%	n	%						
Т	68	23,4	6	6,4	13,3	0,01	3,7	3,04 - 4,45	4,5	2 - 10,08
С	222	76,6	88	93,6	13,3	0,01	0,3	0,06 - 1,27	0,2	0,1 - 0,5
Т/Т	12	8,3	1	2,1	2,1	0,20	3,9	2,74 - 5,52	4,2	0,61 - 28,12
Т/С	44	30,3	4	8,5	9,0	0,01	3,6	2,73 - 4,66	4,7	1,71 - 12,82
С/С	89	61,4	42	89,4	12,8	0,01	0,7	0,52 - 0,9	0,2	0,08 - 0,47

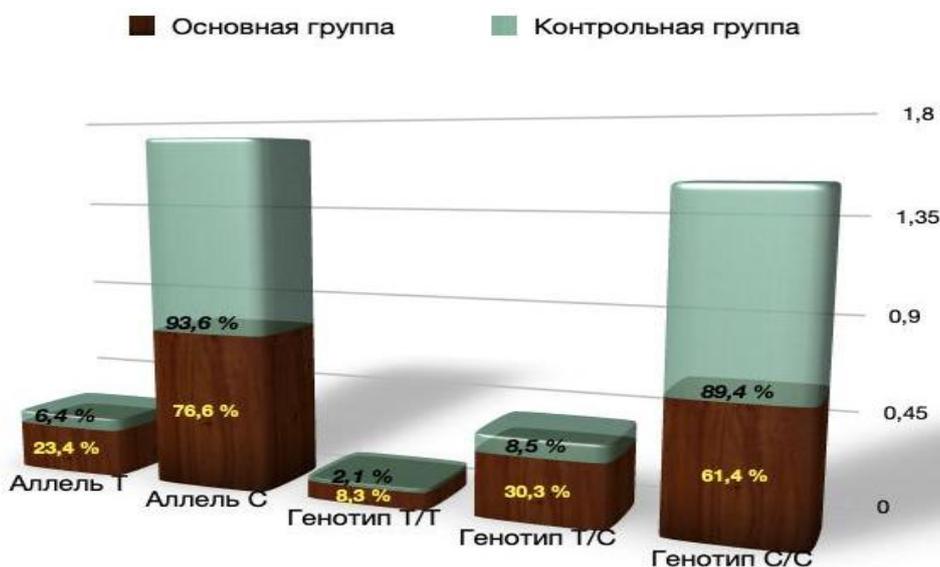


Рис. 1. Частота аллельных и генотипических вариантов полиморфизма FokI в гене VDR в основной и контрольной группах

Сравнивая средние значения объёма щитовидной железы у лиц контрольной группы с изучаемой группой было выявлено: средний показатель объёма щитовидной железы составил $13 \pm 2,5$ см³ (контроль), в группе с манифестным гипотиреозом $11 \pm 3,0$ см³, субклиническим гипотиреозом $24,9 \pm 7,2$ см³ ($P < 0,05$) и эутиреозом $23,3 \pm 5,9$ см³ ($P < 0,05$). Так, в группах с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом, объем щитовидной железы был выше на 48% и 35%, соответственно, в сравнении с группой с манифестным гипотиреозом. При этом, у 45% была выявлена гипертрофическая, у 25% – атрофическая и 30% пациентов диффузно-узловая форма АИТ.

В результате исследования частоты аллельных вариантов полиморфизма FokI в гене VDR в основной группе и в группе контроля, аллель T значимо преобладал в основной группе по сравнению с контрольной группой, частота его составила 23.4% против 6.4%, соответственно ($\chi^2=13,3$; $p=0,01$; $RR=3,7$; $95\%CI:3,04-4,45$; $OR=4,5$; $95\%CI:2-10,08$). Статистический анализ аллеля T ($\chi^2=13,3$; $p=0,01$) подтверждает значимость различий, а рассчитанные относительные риски и шансы свидетельствуют о высокой вероятности влияния этого аллеля на восприимчивость к заболеванию (таблица 2, 3, рисунок).

Аллель C наоборот, значимо преобладал в контрольной группе по сравнению с основной группой, его частота составила 93.6% против 76.6%, соответственно ($\chi^2=13,3$; $p=0,01$; $RR=0,3$; $95\%CI:0,06-1,27$; $OR=0,2$; $95\%CI:0,1-0,5$), что указывает на его защитную роль. Статистический анализ подтверждает значимость различий, а рассчитанные относительные шансы свидетельствуют о низкой вероятности ассоциации этого аллеля с исследуемым заболеванием. Эти результаты подчеркивают важность аллеля C как потенциального защитного фактора (табл. 2, 3, рис. 1).

Частота распределения генотипов T/T, T/C и C/C составила 8.3%, 30.3% и 61.4% против 2.1%, 8.5% и 89.4%. Гомозиготный генотип T/T преобладал в основной группе пациентов по сравнению с контрольной группой с частотой 8.3% против 2.1%, соответственно ($\chi^2=2,1$; $p=0,20$; $RR=3,9$; $95\%CI:2,74-5,52$; $OR=4,2$; $95\%CI:0,61-28,12$), однако результаты не достигают статистической значимости. Гетерозиготный генотип T/C значимо чаще встречался в основной группе по сравнению с контрольной группой с частотой 30.3% против 8.5%, соответственно ($\chi^2=9,0$; $p=0,01$), относительный риск ($RR=3,6$; $95\%CI:2,73-4,66$) и относительный шанс ($OR=4,7$; $95\%CI:1,71-12,82$) подтверждают связь между генотипом T/C и повышенной вероятностью у пациентов основной группы. Наличие гетерозиготного генотипа T/C повышает риск развития заболевания в 4,7 раза. Гомозиготный генотип C/C, наоборот, значимо преобладал в контрольной группе с частотой 89.4% против 61.4%, соответственно ($\chi^2=12,8$; $p=0,01$; $RR=0,7$; $95\%CI:0,52-0,9$; $OR=0,2$; $95\%CI:0,08-0,47$), статистические показатели подтверждают значимость результатов для генотипа C/C и указывают на пониженную вероятность наличия этого генотипа у пациентов основной группы, что делает этот генотип прогностическим в отношении аутоиммунного тиреоидита (таблица 2, 3, рисунок 1).

Таким образом, исследование полиморфизма FokI в гене VDR выявило значимые различия в частотах аллельных вариантов и генотипов между пациентами с АИТ и контрольной группой. Так, в нашем исследовании можно проследить тенденцию, что аллель T значимо преобладал в группах пациентов, что указывает на его ассоциативную связь с повышенным риском развития заболеваний, наличие которого увеличивает риск развития заболевания в 4,5 раза. Аллель C значимо преобладал в контрольной группе, что свидетельствует о его протективной роли по отношению к аутоиммунному тиреоидиту. Кроме того, статистические данные подчеркивают потенциальную роль гетерозиготного генотипа T/C в развитии аутоиммунного тиреоидита. Наличие T/C генотипа в 4,7 раз достоверно увеличивает предрасположенность к развитию заболевания. При наличии гетерозиготного генотипа T/C риск развития гипертиреоза увеличивается в 10,8 раз, риск развития эутиреоза увеличивается в 3 раза, риск развития субклинического гипотиреоза увеличивается в 5,4 раза, риск развития манифестного гипотиреоза увеличивается в 7,2 раза. При этом наиболее функционально благоприятный генотип C/C был выше в контрольной группе, что свидетельствует о низкой вероятности ассоциации его с исследуемым заболеванием. Эти результаты подчеркивают важность гомозиготного генотипа C/C как потенциального защитного фактора.

Заключение. Полиморфизм FokI представляет собой единственный нуклеотидный полиморфизм (SNP), который приводит к изменению длины участка, кодирующего VDR $\square\square\square\square\square\square\square\square\square\square$. Он может быть представлен двумя аллелями — F (большой, 427 аминокислот) и f (малый, 424 аминокислоты). Исследования показывают, что аллель f может ассоциироваться с более высокой активностью VDR и, соответственно, с изменениями в регуляции иммунного ответа $\square\square\square$. Эмпирические данные указывают на связь между полиморфизмом FokI и предрасположенностью к различным аутоиммунным заболеваниям, включая АИТ $\square 10\square$. Аллель T, ассоциированный с повышенным риском, может оказывать влияние на иммунный ответ, способствуя развитию воспалительных процессов в щитовидной железе $\square 11,13\square$. В нашем исследовании также была выявлена значимая ассоциация между полиморфизмом FokI гена VDR и развитием аутоиммунного тиреоидита. Частота аллеля T и генотипа C/T в группе пациентов с АИТ значительно превышала показатели у здоровых лиц, что соответствует данным других исследований с аналогичными результатами $\square 14\square$. Важно отметить, что в предыдущих исследованиях, таких как работа [Beysel S., et al (2019)], также была продемонстрирована защитная роль аллеля C, что также согласуется с нашими выводами о более высокой частоте генотипа C/C в контрольной группе $\square\square\square$.

Таким образом, наше исследование подтверждает связь полиморфизма FokI гена VDR с аутоиммунным тиреоидитом. Эти данные расширяют перспективы изучения генетических механизмов АИТ и могут стать основой для ранней диагностики и таргетной терапии.

Литература:

1. Казакова М.П., Цкаева А.А., Старостина Е.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит — что нового? *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2023;19(4):4-12. <https://doi.org/10.14341/ket12781>
2. Alzaim M, Ansari MGA, Al-Masri AA, Khatkhat MNK, Alamro A, Alghamdi A, Alenad A, Alokail M, Al-Attas OS, Al-Zahrani AG, Al-Daghri NM. Association of VDR gene variant rs2228570-FokI with gestational diabetes mellitus susceptibility in Arab women. *Heliyon*. 2024 May 28;10(11):e32048. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e32048. PMID: 38882352; PMCID: PMC11177144.
3. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 10;24(4):3586. doi: 10.3390/ijms24043586. PMID: 36835005; PMCID: PMC9964959.
4. Beysel S, Eyerci N, Pinarli FA, Apaydin M, Kizilgul M, Caliskan M, Ozcelik O, Kan S, Cakal E. VDR gene FokI polymorphism as a poor prognostic factor for papillary thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2018 Nov;40(11):1010428318811766. doi: 10.1177/1010428318811766. PMID: 30486759.
5. Djurovic J, Stojkovic O, Ozdemir O, Silan F, Akurut C, Todorovic J, Savic K, Stamenkovic G. Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia. *Int J Immunogenet*. 2015 Jun;42(3):190-4. doi: 10.1111/iji.12199. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25817800.
6. ElRawi HA, Ghanem NS, ElSayed NM, Ali HM, Rashed LA, Mansour MM. Study of Vitamin D Level and Vitamin D Receptor Polymorphism in Hypothyroid Egyptian Patients. *J Thyroid Res*. 2019 Aug 26;2019:3583250. doi: 10.1155/2019/3583250. PMID: 31534663; PMCID: PMC6732640.
7. Glonti S, Kedelidze N, Kalandadze I, Inaishvili M, Tchelidze N, Khurana R, Shaikh A, Baratashvili D, Tsetskhladze G, Dzneldadze D, Nakashidze I. THE STUDY OF VDR FOKI RS2228570 SNP IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS. *Georgian Med News*. 2023 Apr;(337):99-103. PMID: 37354681.
8. Hanna HWZ, Rizzo C, Abdel Halim RM, El Haddad HE, Salam R, El-Sayed Abou-Youssef H. Vitamin D status in Hashimoto's thyroiditis and its association with vitamin D receptor genetic variants. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Sep;212:105922. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105922. Epub 2021 May 17. PMID: 34015387.
9. Hu W, Wang L, Chen B, Wang X. Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and Parkinson's disease risk in a Chinese population. *Neurosci Lett*. 2020 Jan 19;717:134722. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134722. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31877334.
10. Konečná M, Poráčová J, Nagy M, Majherová M, Gaľová J, Gogaľová Z, Vašková H, Mydlářová Blaščáková M, Gruľová D, Sedlák V. Level of biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the genotype of the FokI polymorphism in the vitamin D3 receptor (VDR gene). *Cent Eur J Public Health*. 2023 Dec;31(Suppl 1): S69-S74. doi: 10.21101/cejph.a7837. PMID: 38272481.
11. Kamyshna II, Pavlovych LB, Malyk IV, Kamyshnyi AM. 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population. *J Med Life*. 2021 Jul-Aug;14(4):549-556. doi: 10.25122/jml-2021-0101. PMID: 34621381; PMCID: PMC8485381.
12. Maciejewski A, Kowalczyk MJ, Herman W, Czyżyk A, Kowalska M, Żaba R, Łacka K. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroiditis: Are They Associated with Disease Occurrence and Its Features? *Biomed Res Int*. 2019 Aug 21;2019:8197580. doi: 10.1155/2019/8197580. PMID: 31531369; PMCID: PMC6719278.
13. Mitu MM, Toma TR, Nesa F, Rumpa FT, Khan F, Akter KA, Uddin KN, Shohag MH. Analysis of genetic association of vitamin D receptor (VDR) gene FokI polymorphism in Bangladeshi patients with type 2 diabetes mellitus. *Gene*. 2024 Dec 20;930:148863. doi: 10.1016/j.gene.2024.148863. Epub 2024 Aug 15. PMID: 39153706.
14. Sinharay M, Dasgupta A, Karmakar A. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (Fok I), Vitamin D Status and Autoimmune Thyroiditis. *Mymensingh Med J*. 2024 Jul;33(3):914-922. PMID: 38944740.
15. Urunbayeva DA, Najmutdinova DK. Influence of Vitamin D Deficiency on the Course of Autoimmune Thyroiditis. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2023, 13(12): 1975-1979 DOI: 10.5923/j.ajmms.20231312.33

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНЫХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА FOKI (RS2228570) ГЕНА VDR У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Урунбаева Д.А., Нажмутдинова Д.К.

Резюме. Цель: Оценка влияния аллельных и генотипических вариантов полиморфизма FokI (rs2228570) гена VDR у больных аутоиммунным тиреоидитом. Материалы и методы: В исследовании участвовали 139 пациентов с АИТ (109 женщин, 30 мужчин, средний возраст 34,3±6,4 года) и 47 человек контрольной группы (35,6±4,4 года). Определяли уровни тиреоидных гормонов, антител к тиреопероксидазе, антител к тиреоглобулину, витамина D – 25(OH)D, полиморфизм FokI (rs2228570) гена VDR. Результаты: Уровень 25(OH)D был снижен у пациентов на 50% (p<0,05). Аллель T полиморфизма FokI встречался в основной группе чаще (23,4% против 6,4% в контроле), а аллель C — реже (76,6% против 93,6%). Наличие T/C генотипа в 4,7 раз достоверно увеличивает предрасположенность к развитию заболевания. Выводы: Аллель T и генотип T/C ассоциирован с повышенным риском АИТ, увеличивая вероятность заболевания в 4,5 раза, тогда как аллель C может быть защитным фактором.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, манифестный гипотиреоз, аллельные и генотипические варианты, полиморфизм FokI (rs2228570) гена VDR.