

УДК 618.145-007.415-031.26:616.379-008.64-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) у женщин с наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и в популяции

© А.С. Денисова¹, Т.Э. Иващенко¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, А.А. Шагина³, Е.В. Мишарина¹¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;³ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Цель — проанализировать ассоциации полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) с риском развития наружного генитального эндометриоза и сахарного диабета 1-го типа.

Материалы и методы. Методами полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов исследованы частоты аллельных вариантов гена *VDR* у 282 женщин, из них — 129 больных наружным генитальным эндометриозом I–IV степеней, 71 пациентка с сахарным диабетом 1-го типа и 82 женщины контрольной группы, представленной популяционной выборкой.

Результаты. Частота аллеля G полиморфного варианта rs1544410 (BsmI) гена *VDR* была достоверно выше в группе пациенток с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с популяционной выборкой ($p = 0,048$). Выявлены достоверные различия для генотипа G/G у больных наружным генитальным эндометриозом относительно группы контроля ($p < 0,05$) и группы больных сахарным диабетом 1-го типа ($p < 0,05$). Согласно коэффициенту отношения шансов риск развития наружного генитального эндометриоза в 1,9 раза выше при данном генотипе (ОШ 1,93; ДИ 1,082–3,450; ОШ 1,892; ДИ 1,022–3,430). Сочетание генотипов A/A+G/A достоверно чаще встречается у больных сахарным диабетом 1-го типа ($p = 0,040$) и в популяции ($p = 0,025$) по сравнению с пациентками с наружным генитальным эндометриозом. Обнаружено достоверное увеличение встречаемости t-аллеля полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR* в группе пациенток с сахарным диабетом 1-го типа ($p < 0,05$). Сочетания генотипов T/t+t/t полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR* у больных сахарным диабетом 1-го типа отмечены достоверно чаще, чем в группе пациенток с наружным генитальным эндометриозом ($p = 0,017$).

Заключение. Полученные данные могут быть важны для оценки риска развития наружного генитального эндометриоза и сахарного диабета 1-го типа и разработки новых стратегий профилактики и лечения данных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D; рецептор витамина D (*VDR*); ген *VDR*; полиморфизм гена *VDR*; наружный генитальный эндометриоз; сахарный диабет 1-го типа.

Как цитировать:

Денисова А.С., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И., Шагина А.А., Мишарина Е.В. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) у женщин с наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и в популяции // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 25–33. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

Vitamin D receptor gene polymorphism in women with genital endometriosis, type 1 diabetes mellitus, and in the population

© Alexandra S. Denisova¹, Tatyana E. Ivashchenko¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1, 2}, Anna A. Shagina³, Elena V. Misharina¹

¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Medical Genetic Diagnostic Center, Saint Petersburg, Russia

AIM: The aim of this study was to analyze the association between the vitamin D receptor gene polymorphism and the risk of developing genital endometriosis and type 1 diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: The frequency of allelic variants of the *VDR* gene was studied by PCR-RFLP analysis in 282 women, including 129 patients with genital endometriosis (stages I–IV), 71 patients with type 1 diabetes mellitus, and 82 women of the control group represented by the population sample.

RESULTS: It was found that the frequency of the allele *G* polymorphic variant of rs1544410 (BsmI) in the *VDR* gene was significantly higher in the group of patients with genital endometriosis compared to the population sample ($p = 0.048$). Significant differences for the *G / G* genotype in patients with genital endometriosis relative to the control group ($p < 0.05$) and the group of patients with type 1 diabetes mellitus ($p < 0.05$) were revealed. According to the odds ratio, the risk of developing genital endometriosis was 1.9 times higher for this genotype (OR = 1.93 CI = 1.082–3.450; OR = 1.892 CI = 1.022–3.430). The combination of the *A / A* and *G / A* genotypes was significantly more common in patients with type 1 diabetes mellitus ($p = 0.040$) and in the population ($p = 0.025$), when compared to the patients with genital endometriosis. A significant increase in the *t* allele of the rs731236 polymorphism (TaqI) of the *VDR* gene was found in the group of patients with type 1 diabetes mellitus ($p < 0.05$). The combination of the *T / t* and *t / t* genotypes of the rs731236 polymorphism (TaqI) of the *VDR* gene in patients with type 1 diabetes mellitus were significantly more common than in the group of patients with genital endometriosis ($p = 0.017$).

CONCLUSIONS: The data obtained may be important for risk assessment of genital endometriosis and type 1 diabetes mellitus development and for developing new strategies for the prevention and treatment of these diseases.

Keywords: vitamin D; vitamin D receptor (VDR); *VDR* gene; *VDR* gene polymorphism; genital endometriosis; type 1 diabetes mellitus.

To cite this article:

Denisova AS, Ivashchenko TE, Yarmolinskaya MI, Shagina AA, Misharina EV. Vitamin D receptor gene polymorphism in women with genital endometriosis, type 1 diabetes mellitus, and in the population. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):25–33. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

ОБОСНОВАНИЕ

Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению веществ. Современные исследования показали, что витамин D не только имеет большое значение для нормального развития и функционирования костной ткани, но и является гормоном, который вызывает различные изменения во многих тканях и органах. Активная гормональная форма витамина D — кальцитриол [1,25(OH)₂D, 1,25-дигидроксивитамин D, 1,25-дигидроксивитамин D₃] образуется в результате двух последовательных реакций гидроксилирования, связывается со специфическими рецепторами витамина D (VDR) и оказывает разнообразные биологические эффекты, в том числе гипотензивный, липолитический, нормогликемический, анаболический, антидепрессивный, анальгетический, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антипролиферативный, а также регулирует апоптоз и ангиогенез. Данные эффекты классифицируют как «неклассические». Рецептор витамина D кодируется геном рецептора витамина D (VDR), который имеет несколько полиморфных вариантов. Наиболее значимыми и исследованными полиморфными вариантами гена рецептора витамина D (VDR), ассоциированными с развитием ряда заболеваний, являются rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs7975232 (ApaI) [1] (см. рисунок).

Генитальный эндометриоз встречается у 10 % женщин репродуктивного возраста во всем мире. Наиболее распространенные проявления данного заболевания — болевой синдром и бесплодие. В среднем задержка с постановкой диагноза у больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) составляет около 8–10 лет [2]. Проблема поздней диагностики НГЭ главным образом связана с многообразием клинических проявлений, отсутствием неинвазивных высокоспецифических маркеров, определяющих наличие или отсутствие заболевания, а также необходимостью интраоперационного и морфологического подтверждения данного диагноза. Известно, что причиной развития НГЭ являются не мутации единичных генов, а, скорее, неблагоприятные сочетания аллельных вариантов нескольких разных генов (генная сеть), контролирующих процессы морфогенеза эндометрия, что характерно для мультифакторных заболеваний [3]. Предполагают, что именно за счет своих неклассических эффектов колекальциферол может непосредственно влиять на патогенез НГЭ и применяться в качестве медикаментозной терапии данного заболевания. Ряд работ как *in vitro*, так и на основании экспериментальных моделей на животных демонстрирует положительное влияние колекальциферола на эндометриозные очаги [4–7]. Данные относительно влияния колекальциферола на болевой синдром, стабилизацию психоэмоционального фона и улучшение фертильности носят противоречивый характер [8–11].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о вовлечении дефицита витамина D в патогенез СД 1-го типа. Полиморфизмы в генах, важных для метаболизма витамина D, также модулируют и риск развития СД 1-го типа. J. Соорег и соавт. выявили зависимость между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) rs10741657 и rs12794714 в гене *CYP2R1* и риском развития СД 1-го типа [12]. В исследовании случай – контроль в Великобритании, участниками которого стали 7854 пациента с СД 1-го типа и 8758 здоровых людей, была выявлена связь между двумя однонуклеотидными полиморфизмами (rs10877012 и rs4646536) в гене *CYPB1*, кодирующими 1 α -гидроксилазу витамина D и СД 1-го типа [13]. Было обнаружено, что GG-генотип *CYP2R1* (SNP rs10741657) или CC-генотип *CYP27B1* (SNP rs10877012) повышают риск развития СД 1-го типа [14]. У людей с сочетанием двух данных генотипов риск развития СД 1-го типа был значительно выше, чем у лиц только с одним генотипом, что указывает на потенциальный синергизм между GG-генотипом *CYP2R1* и CC-генотипом *CYP27B1* при определении риска СД 1-го типа. Уровень витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови был значительно ниже у людей с GG-генотипом *CYP2R1* и CC-генотипом *CYP27B1* по сравнению с уровнем у лиц с генотипами *CYP2R1* AA и *CYP27B1* AA. Выдвинуто предположение о потенциальной роли полиморфизмов гена *VDR* в патогенезе СД 1-го типа.

Крупное исследование TEDDY было проведено в 6 штатах США и в 5 странах Европы в период с 2004 по 2010 г. [15]. Обследовано 424 788 новорожденных. В исследование было включены 8676 детей с повышенным риском развития СД 1-го типа (а/т GADA, IAA, IA-2A), имеющих родственников первой линии с СД 1-го типа и не имеющих родственников с СД 1-го типа. Исследование было начато у детей в возрасте 4 мес. Период наблюдения составил 6 лет. Проанализирован полиморфизм в генах *VDR*, *CYP24A*, *CYP27B1*, *GC*, *RXR*. Недостаточность витамина D на основании определения уровня

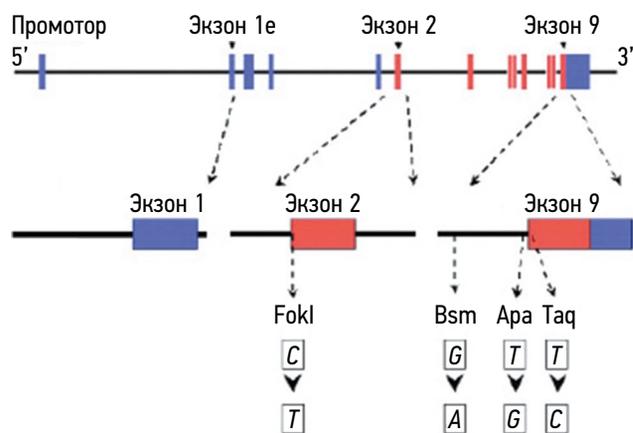


Рисунок. Полиморфные варианты и структура гена *VDR*: FokI, BsmI, ApaI, TaqI — сайты для узнавания соответствующих рестриктаз

25(OH)D в сыворотке крови обнаружена у 42 % детей и у 22–67 % детей, у которых развился СД 1-го типа. Наиболее высокие концентрации 25(OH)D в плазме и низкий риск развития СД 1-го типа выявлены у детей при наличии минорного аллеля рецептора витамина D — *VDR rs7975232* (Apol).

G. Tarija и соавт. [16] считают, что более высокий уровень 25(OH)D в пуповинной крови можно считать благоприятным прогностическим фактором снижения риска развития СД 1-го типа у детей, гомозиготных по генотипу *VDR rs11568820* (Cdx2) G/G. N. Habibian и соавт. продемонстрировали связь между повышенным риском СД 1-го типа и некоторыми полиморфными вариантами в гене *VDR* (особенно BsmI и FokI). Показано, что достаточный уровень 25(OH)D в сыворотке крови (≥ 30 нг/мл) в сочетании с некоторыми генотипами SNP (TaqI и BsmI) в гене *VDR* у пациентов с вновь выявленным СД 1-го типа способствовал сохранению функции остаточных бета-клеток поджелудочной железы [17]. Результаты исследований позволяют заключить, что SNP в генах, важных для синтеза, транспорта и действия витамина D, могут влиять на риск развития СД 1-го типа.

Цель — проанализировать ассоциацию полиморфизма гена *VDR* с риском развития НГЭ и СД 1-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 282 женщины, из них — 129 больных генитальным эндометриозом I–IV степеней, подтвержденным интраоперационно

и морфологически, 71 пациентка с СД 1-го типа и 82 женщины контрольной группы, представленной популяционной выборкой. Критериями исключения были тяжелая сопутствующая соматическая патология и онкологические заболевания.

ДНК из лимфоцитов периферической крови выделяли стандартным солевым методом с некоторыми модификациями. Методом полимеразной цепной реакции — полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР–ПДРФ) исследованы частоты аллельных вариантов гена *VDR*.

Для амплификации фрагмента промоторной области гена *VDR* использовали следующие праймеры:

- *VDR rs2228570* F GTATGAGGGCTCCGAAGGCA
- *VDR rs2228570* R GAAGGAGATGTGAAAAATGCAAG
- *VDR rs1544410* F CCCTCACTGCCCTTAGCTCT
- *VDR rs1544410* R TAACCTCTCTTCGGCCTTT
- *VDR rs731236* F 5'- GATGATCCAGAAGCTAGCCGACCT-3'
- *VDR rs731236* R 5'- GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCT-3'

Условия проведения ПЦР представлены в табл. 1.

Рестриктию амплифицированных ДНК-фрагментов проводили согласно рекомендации фирмы-изготовителя («Сибэнзим»).

ПЦР-продукты гидролизировали эндонуклеазой рестрикции (табл. 2) при 37 °C в течение 16 ч в 10 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл амплификата, 3 мкл воды, 1 мкл ×10 буфера, рекомендованного производителем для каждой рестриктазы, и 10 единиц (0,5 мкл) рестриктазы.

Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7,5 % полиакриламидном геле. Изображения

Таблица 1. Условия проведения полимеразной цепной реакции

Полиморфные варианты гена <i>VDR</i>	Денатурация	Денатурация		Синтез
		12 циклов	Отжиг 20 циклов	
rs2228570 (FokI)	94 °C — 7 мин	96 °C — 15 с 65 °C — 20 с	96 °C — 15 с 62 °C — 20 с 76 °C — 15 с	72 °C — 5 мин
rs1544410 (BsmI)	94 °C — 7 мин	96 °C — 15 с 65 °C — 20 с	96 °C — 15 с 62 °C — 20 с 76 °C — 15 с	72 °C — 5 мин
rs731236 (TaqI)	94 °C — 7 мин	96 °C — 15 с 65 °C — 20 с	96 °C — 15 с 62 °C — 20 с 76 °C — 15 с	72 °C — 5 мин

Таблица 2. Рестриктазы и анализ полиморфных вариантов гена *VDR*

Полиморфные варианты гена <i>VDR</i>	Размер ПЦР-продукта	Эндонуклеаза	Аллель и размер фрагментов рестрикции
rs1544410 (BsmI)	320 п. о.	HspA I	A — 320 п. о. G — 216 + 104 п. о.
rs2228570 (FokI)	429 п. о.	BstF5I	T — 101 + 91 + 237 п. о. C — 101 + 328 п. о.
rs731236 (TaqI)	360 п. о.	Taq I	T — 360 п. о. t — 248 + 112 п. о.

Примечание: п. о. — пары оснований; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

регистривали с использованием системы видеогель-документации (Vilber Lourmat).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных подходов, используемых при проведении популяционно-генетических исследований. Достоверность различий частот определяли с помощью точного двустороннего критерия Фишера по стандартной формуле с учетом поправки Йейтса для парных сравнений с контрольной группой и с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) по стандартной формуле с учетом поправки Йейтса для парных сравнений и поправки Бонферрони для множественных сравнений с контрольной группой. В случае наличия достоверных отличий между контролем и исследуемой группой использовали также коэффициент отношения шансов (ОШ). Значение ОШ применительно к нашим данным показывает, во сколько раз вероятность наличия данного генотипа у больных превышает вероятность его наличия в контрольной группе или же во сколько раз выше вероятность иметь то или иное заболевание, обладая определенным генотипом.

Значение ОШ рассчитывали по формуле:

$$\text{ОШ} = a/b \times d/c,$$

где a — число индивидуумов с наличием данного маркера у исследуемой группы; b — число индивидуумов с отсутствием данного маркера в исследуемой группе; c — число индивидуумов с наличием данного маркера в контрольной группе; d — число индивидуумов с отсутствием данного маркера в контрольной группе.

ОШ указано с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Границы ДИ вычисляли по формулам:

$$\text{ОШ}_{\min} = \text{ОШ}^{(1 - 1,96/\sqrt{x^2})} \text{ и } \text{ОШ}_{\max} = \text{ОШ}^{(1 + 1,96/\sqrt{x^2})}$$

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящем исследовании определены частоты аллелей и генотипов по полиморфным вариантам rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI) и rs731236 (TaqI) гена *VDR*.

На основании проведенного анализа установлено, что в группе больных НГЭ наиболее часто встречался генотип G/G (47,3 %) полиморфизма rs1544410 (BsmI), C/T (45,7 %) полиморфизма rs2228570 (FokI) и T/T (49,6 %) полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR*. В группе пациенток с СД 1-го типа наиболее распространенными генотипами были G/A (53,5 %) полиморфизма rs1544410 (BsmI), C/T (40,9 %) полиморфизма rs2228570 (FokI) и T/t (53,5 %) полиморфизма rs731236 (TaqI), в контрольной группе — G/A (52,4 %) полиморфизма rs1544410 (BsmI), C/T (47,6 %) полиморфизма rs2228570 (FokI) и T/t (45,1 %) полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR*.

В ходе статистической обработки данных выявлено, что частота аллеля G полиморфного варианта rs1544410 (BsmI) гена *VDR* достоверно выше в группе пациенток с НГЭ по сравнению с популяционной выборкой ($p = 0,048$). Установлены достоверные различия для генотипа G/G у больных НГЭ относительно группы контроля ($p < 0,05$) и группы больных СД 1-го типа ($p < 0,05$). Согласно коэффициенту ОШ риск развития НГЭ в 1,9 раза выше при данном генотипе (ОШ 1,93 ДИ 1,082–3,450; ОШ 1,892 ДИ 1,022–3,430). Сочетание генотипов A/A+ G/A достоверно чаще встречается у пациенток с СД 1-го типа ($p = 0,04$) и в популяции ($p = 0,025$) по сравнению с больными НГЭ.

На основании данных, представленных в табл. 3, при анализе rs2228570 (FokI) варианта полиморфизма гена *VDR* достоверных различий выявлено не было.

В ходе исследования обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости t-аллеля полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR* в группе пациенток с СД 1-го типа ($p < 0,05$). Сочетания генотипов T/t+t/t полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR* у больных СД 1-го типа отмечено достоверно чаще, чем в группе пациенток с НГЭ ($p = 0,017$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Всего несколько исследований в настоящее время посвящены изучению полиморфизма гена *VDR* у пациенток с НГЭ. Группа бразильских ученых предположила, что генетические изменения в гене *VDR* могут привести к важным дефектам в активации гена и, соответственно, влиять на иммунную функцию. Авторы изучили возможную взаимосвязь между эндометриозом и/или бесплодием и полиморфизмом гена *VDR* (ApaI, TaqI, FokI и BsmI). Полученные в ходе работы результаты свидетельствуют, что полиморфизм гена *VDR* не играет важной роли в патогенезе эндометриоза и/или бесплодия у исследованных бразильских женщин [18]. В другой работе этой группы авторов оценивали частоты полиморфизма FokI гена *VDR* у бесплодных женщин с эндометриозом и его связи с заболеванием. Результаты данного исследования показали, что полиморфизм FokI гена *VDR* не связан с бесплодием, вызванным эндометриозом, у бразильских женщин [19].

Группа польских ученых исследовала генетические факторы риска ассоциированного с эндометриозом бесплодия. Оказалось, что частоты генотипов и аллелей существенно не различались в основной и контрольной группах, но гаплотип A-T (BsmI-FokI) [ОШ 1,659 (1,122–2,453), $p = 0,011$] гена *VDR* был определен как фактор риска бесплодия, связанного с эндометриозом [20].

В ходе нашего исследования установлено, что генотип G/G полиморфного варианта rs1544410 (BsmI) гена *VDR* в 1,9 раза повышает риск возникновения НГЭ. Согласно литературным данным A-аллель

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *VDR* у больных наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и пациентов контрольной группы

Полиморфный вариант гена <i>VDR</i>			Наружный генитальный эндометриоз		Сахарный диабет 1-го типа		Контрольная группа		<i>p</i>		
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
rs1544410 (BsmI)	Генотипы	A/A	16	12,4	10	14,1	13	15,9	$<0,05^*$ ОШ 1,892 ДИ 1,022–3,430 $0,05^{**}$ ОШ 1,932 ДИ 1,082–3,450 $0,04^*$ $0,025^{**}$ ОШ 0,52 ДИ 0,29–0,92		
		G/A	52	40,3	38	53,5	43	52,4			
		G/G	61	47,3	23	32,4*	26	31,7**			
		A/A+G/A	68	52,7	48	67,6*	56	68,3**			
		Всего	129	100	71	100	82	100			
	Аллели	A	84	32,6	58	40,8	69	42,1		0,048	
		G	174	67,4	84	59,2	95	57,9			
	rs2228570 (FokI)	Генотипы	C/C	37	28,7	28	39,4	22		26,8	$>0,05$ $>0,05$ $>0,05$ $>0,05$
			C/T	59	45,7	29	40,9	39		47,6	
			T/T	33	25,6	14	19,7	21		25,6	
		Всего	129	100	71	100	82	100			
Аллели		C	133	51,6	85	59,9	83	50,6			
		T	125	48,4	57	40,1	81	49,4			
rs731236 (TaqI)	Генотипы	T/T	64	49,6	23	32,4	33	40,3	$>0,05$ $>0,05$ $>0,05$ $>0,05$		
		T/t	51	39,5	38	53,5	37	45,1			
		t/t	14	10,9	10	14,1	12	14,6			
		T/t+t/t	65	50,4	48	67,6	49	59,7			
		Всего	129	100	71	100	82	100			
	Аллели	T	179	69,4	84	59,2	103	62,8			
t		79	30,6	58	40,8	61	37,2				

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения, при сравнении которых были обнаружены статистически значимые различия.

данного полиморфизма связан с повышенной экспрессией гена *VDR* и повышает сывороточный уровень активной гормональной формы витамина D — кальцитриола по сравнению с вариантом G [21]. Среди пациенток с НГЭ, напротив, преобладает вариант G, что, вероятно, связано с пониженной экспрессией гена и сниженным сывороточным уровнем кальцитриола. Данный факт может иметь значение при выборе дозы препарата для данной категории пациенток.

В нашем исследовании было обнаружено достоверное повышение частоты встречаемости аллеля t полиморфизма rs731236 (TaqI) гена *VDR* в группе пациенток с СД 1-го типа ($p < 0,05$), что согласуется с данными литературы, хотя исследований по данной проблеме немного. А.Е. Ahmed и соавт. [22] изучали связь между однонуклеотидными полиморфизмами в гене *VDR* Fok I F>f (rs10753810), Bsm I B>b (rs1544410), Apa I A>a

(rs7975232), Taq I T>t (rs731236) и СД 1-го типа у детей. Полиморфизмы BsmI B и ApaI A были ассоциированы с риском развития СД 1-го типа. У пациентов с СД чаще наблюдался дефицит витамина D. При добавлении витамина D к стандартной инсулинотерапии отмечено значительное улучшение гликемического профиля. О.А. Sahin и соавт. [23] проанализировали 9 исследований, в которые было включено 1053 ребенка с СД 1-го типа, контрольная группа составила 1017 детей без СД. Результаты показали, что полиморфизмы BsmI BB, BsmI Bb, TaqI tt были ассоциированы с повышенным риском развития СД 1-го типа, тогда как такие полиморфные варианты, как BsmI bb и TaqI TT, напротив, были связаны с протективным эффектом в отношении развития заболевания.

Целью метаанализа и системного обзора, которые объединили 40 исследований, была оценка ассоциаций между полиморфизмами FokI (rs2228570), TaqI

(rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) гена *VDR* и предрасположенностью к развитию СД 1-го типа. Авторам не удалось выявить значимой связи SNP гена *VDR* с риском развития СД 1-го типа в популяции [24]. Однако при анализе данных ассоциаций в различных подгруппах была обнаружена значительная связь между полиморфизмами FokI и BsmI и риском СД 1-го типа в африканской и американской популяциях.

Полиморфизмы генов, которые участвуют в синтезе витамина D и кодируют его гидроксилазы, *VDBR* и *VDR*, способны повышать риск развития СД 1-го типа, поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки их влияния на статус витамина D и оказываемые им эффекты. Это позволит идентифицировать группы больных, которым необходимы более высокие дозы витамина D для достижения желаемых целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови, для профилактики и лечения СД 1-го типа. Дальнейшие исследования *VDR*, помимо генетических и традиционных факторов риска развития СД 1-го типа, дадут возможность выявить новые критические факторы, которые в дальнейшем можно будет

применить в персонализированной медицине для диагностики и более качественного и оптимизированного лечения таких пациентов.

Таким образом, полученные данные имеют значение для оценки риска развития НГЭ и СД 1-го типа и разработки новых стратегий профилактики и лечения данных заболеваний, но нужны дальнейшие исследования в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР фундаментальных научных исследований НИОКТР: АААА-А19-119030490009-6, АААА-А19-119030490046-1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция и дизайн, написание текста, редактирование — Т.Э. Иващенко, М.И. Ярмолинская. Сбор и обработка материала — А.С. Денисова, А.А. Шагина, Е.В. Мишарина. Статистическая обработка данных — Т.Э. Иващенко, А.С. Денисова. Написание текста — А.С. Денисова, Е.В. Мишарина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. и др. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62. № 6. С. 23–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28
2. Ahn S.H., Singh V., Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities // *Fertil. Steril.* 2017. Vol. 107. No. 3. P. 523–532. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.009
3. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017.
4. Mariani M., Viganò P., Gentilini D. et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. No. 7. P. 2010–2019. DOI: 10.1093/humrep/des150
5. Yildirim B., Guler T., Akbulut M. et al. 1-Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase // *Postgraduate medicine.* 2014. Vol. 126. No. 1. P. 104–110. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730
6. Abbas M.A., Taha M.O., Disi A.M. et al. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of endometriosis // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 715. No. 1–3. P. 72–75. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.016
7. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Андреева Н.Ю. Эффективность применения витамина D₃ (колекальциферола) в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19. No. 3. С. 37–42. DOI: 10.17116/rosakush20191903137
8. Lasco A., Catalano A., Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arch. Intern. Med.* 2012. Vol. 172. No. 4. P. 366–367. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.715
9. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Solaymani-dodaran M. et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial // *Med. Sci. Monitor.* 2016. Vol. 22. P. 4960. DOI: 10.12659/MSM.901838
10. Giampaolino P., Corte L.D., Foreste V. et al. Is there a relationship between vitamin D and endometriosis? An overview of the literature // *Curr. Pharm. Des.* 2019. Vol. 25. No. 22. P. 2421–2427. DOI: 10.2174/1381612825666190722095401
11. Патент РФ № 2711658/ 20.01.2020, МПК А61К8/67, А61К31/593, А61Р15/00. Бюл. № 2. Ярмолинская М.И., Денисова А.С. Способ лечения наружного генитального эндометриоза: № 20191113822.
12. Cooper J.D., Smyth D.J., Walker N.M. et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. P. 1624–1631. DOI: 10.2337/db10-1656
13. Bailey R., Cooper J.D., Zeitels L. et al. Association of the vitamin D metabolism gene *CYP27B1* with type 1 diabetes // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. P. 2616–2621. DOI: 10.2337/db07-0652
14. Hussein A.G., Mohamed R.H., Alghobashy A.A. Synergism of CYP2R1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children // *Cell. Immunol.* 2012. Vol. 279. P. 42–45. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.08.006
15. Norris J.M., Lee H.S., Frederiksen B. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity // *Diabetes.* 2018. Vol. 67. P. 146–154. DOI: 10.2337/db17-0802
16. Tapia G., Mårild K., Dahl S.R. et al. Maternal and newborn vitamin D-binding protein, vitamin D levels, vitamin D receptor genotype, and childhood type 1 diabetes // *Diabetes Care.* 2019. Vol. 42. P. 553–559. DOI: 10.2337/dc18-2176
17. Habibian N., Amoli M.M., Abbasi F. et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus // *Pharmacological Reports.* 2019. Vol. 71. P. 282–288. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.12.012

18. Vilarino F.L., Bianco B., Lerner T.G. et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis // *Hum. Immun.* 2011. Vol. 72. No. 4. P. 359–363. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.01.006
19. Vilarino F.L., Bianco B., Christofolini D.M. et al. Analysis of VDR gene polymorphism Fok1 in infertile women with endometriosis // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2011. Vol. 33. No. 2. P. 65–69. DOI: 10.1590/S0100-72032011000200002
20. Szczepańska M., Mostowska A., Wirstlein P. et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility // *Molecular Medicine Reports.* 2015. Vol. 12. No. 5. P. 7109–7115. DOI: 10.3892/mmr.2015.4309
21. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е. и др. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракор-

- порального оплодотворения // *Акушерство и гинекология.* 2017. № 2. С. 51–57. DOI: 10.18565/aig.2017.2.51-7
22. Ahmed A.E., Sakhr H.M., Hassan M.H. et al. Vitamin D receptor rs2228570, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy // *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2019. Vol. 14. No. 12. P. 703–716. DOI: 10.2147/DMSO.S201525
23. Sahin O.A., Goksen D., Ozpinar A. et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis // *Endocr. Connect.* 2017. Vol. 6. No. 3. P. 159–171. DOI: 10.1530/EC-16-0110
24. Zhai N., Bidares M., Hassanzadeh M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: meta-regression and updated meta-analysis // *BMC Endocr. Disord.* 2020. Vol. 20. P. 121–135. DOI: 10.1186/s12902-020-00575-8

REFERENCES

1. Bukhalko MA, Skripchenko NV, Skripchenko EYu, Imyanitov EN. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2017;62(6):23–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28
2. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril.* 2017;107(3):523–532. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.009
3. Jarmolinskaja MI, Ajlamazjan JeK. *Genital'nyj jendometrioz: Razlichnye grani problem.* Saint Petersburg: Jeko-Vektor; 2017.
4. Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2010–2019. DOI: 10.1093/humrep/des150
5. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, et al. 1-Alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgraduate medicine.* 2014;126(1):104–110. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730
6. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, et al. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1–3):72–75. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.016
7. Yarmolinskaya MI, Denisova AS, Andreeva NYu. The effectiveness of vitamin d (cholecalciferol) in the treatment of surgically induced endometriosis in rats. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2019;19(3):37–42. DOI: 10.17116/rosakush20191903137
8. Lasco A, Catalano A, Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med.* 2012;172(4):366–367. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.715
9. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-dodaran M, et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med Sci Monitor.* 2016;22:4960. DOI: 10.12659/MSM.901838
10. Giampaolino P, Corte LD, Foreste V, et al. Is there a relationship between vitamin D and endometriosis? An overview of the literature. *Curr Pharm Des.* 2019;25(22):2421–2427. DOI: 10.2174/1381612825666190722095401
11. Patent RUS No. 2711658/ 20.01.2020. MPK A61K8/67, A61K31/593, A61R15/00. Byul. No. 2. Jarmolinskaja MI, Denisova AS. *Sposob lechenija naruzhnogo genital'nogo jendometrioz:* No. 20191113822.
12. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60:1624–1631. DOI: 10.2337/db10-1656
13. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, et al. Association of the vitamin D metabolism gene *CYP27B1* with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2007;56:2616–2621. DOI: 10.2337/db07-0652
14. Hussein AG, Mohamed RH, Alghobashy AA. Synergism of *CYP2R1* and *CYP27B1* polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Cell. Immunol.* 2012;279:42–45. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.08.006
15. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity. *Diabetes.* 2018;67:146–154. DOI: 10.2337/db17-0802
16. Tapia G, Mårild K, Dahl SR, et al. Maternal and newborn vitamin D-binding protein, vitamin D levels, vitamin D receptor genotype, and childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:553–559. DOI: 10.2337/dc18-2176
17. Habibian N, Amoli MM, Abbasi F, et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus. *Pharmacological Reports.* 2019;71:282–288. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.12.012
18. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Human Immunology.* 2011;72(4):359–363. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.01.006
19. Vilarino FL, Bianco B, Christofolini DM, et al. Analysis of VDR gene polymorphism Fok1 in infertile women with endometriosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2011;33(2):65–69. DOI: 10.1590/S0100-72032011000200002
20. Szczepańska M, Mostowska A, Wirstlein P, et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Molecular medicine reports.* 2015;12(5):7109–7115. DOI: 10.3892/mmr.2015.4309
21. Naimi ZMS, Kalinina EA, Donnikov AE, Dudarova AKh. Association of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism with embryological characteristics and effectiveness of *in vitro*

fertilization programs. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;2:51–57. DOI: 10.18565/aig.2017.2.51-7

22. Ahmed AE, Sakhr HM, Hassan MH, et al. Vitamin D receptor rs2228570, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;14(12):703–716. DOI: 10.2147/DMSO.S201525

23. Sahin OA, Goksen D, Ozpinar A, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2017;6(3):159–171. DOI: 10.1530/EC-16-0110

24. Zhai N, Bidares M, Hassanzadeh M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2020;20:121–135. DOI: 10.1186/s12902-020-00575-8

ОБ АВТОРАХ

***Александра Сергеевна Денисова;**

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-2420>;

e-mail: al.ser.denisova@gmail.com

Татьяна Эдуардовна Иващенко, д-р биол. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>;

Scopus Author ID: 7004724202; RSCI Author ID: 85567;

e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,

профессор, профессор РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Анна Алексеевна Шагина;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-6803>;

e-mail: zero_18@list.ru

Елена Владимировна Мишарина, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>;

e-mail: mishellena@gmail.com

AUTHORS INFO

***Alexandra S. Denisova,** MD;

address: 3 Mendeleevskaya Line,

Saint Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-2420>;

e-mail: al.ser.denisova@gmail.com

Tatyana E. Ivaschenko, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8549-6505>;

Scopus Author ID: 7004724202; RSCI Author ID: 85567;

e-mail: tivashchenko2011@mail.ru

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Anna A. Shagina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-6803>;

e-mail: zero_18@list.ru

Elena V. Misharina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7112>;

e-mail: mishellena@gmail.com