

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs1544410 ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Плахотников И.А., Валигун Я.С., Майлян Э.А., Ткаченко К.Е.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького
(ДонГМУ им. М. Горького)

Россия, 283003, ДНР, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Цель – изучить ассоциации полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D (VDR) с аутоиммунным тиреоидитом у женщин.

Материалы и методы. Всего обследовано 373 женщины в возрасте от 18 до 88 лет. Из них у 241 женщины был установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита. Остальные 132 женщины без патологии щитовидной железы составили контрольную группу. Группы были сопоставимы по возрасту. Молекулярно-генетическое тестирование включало определение генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Установлено отсутствие в общей группе обследованных женщин ассоциации полиморфизма rs1544410 гена VDR с аутоиммунным тиреоидитом ($p>0,05$). Связь вышеуказанного генетического маркера с патологией щитовидной железы также не была обнаружена и среди той части женщин, которые были в постменопаузальном периоде ($p>0,05$). Вместе с этим анализ полиморфных вариантов гена VDR у женщин репродуктивного возраста показал ассоциацию аллеля G и генотипа GG полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR с аутоиммунным тиреоидитом.

Заключение. Полученные данные подтверждают роль особенностей метаболизма витамина D в этиопатогенезе аутоиммунного тиреоидита и свидетельствуют о значимости полиморфизма rs1544410 как фактора риска заболевания с учетом возрастного фактора.

Ключевые слова: женщины; аутоиммунный тиреоидит; полиморфизм; ген рецептора витамина D.

Плахотников Иван Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии, ДонГМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0002-3719-4764.

Валигун Янина Сергеевна – ассистент кафедры трансплантологии и клинической лабораторной диагностики, ДонГМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0009-0009-4364-1995. E-mail: valigun.kdl@mail.ru

Майлян Эдуард Апетнакович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, ДонГМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0003-2845-7750. E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Ткаченко Ксения Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, ДонГМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0003-0816-5339. E-mail: txeniya@mail.ru

Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, АИТ) является классической формой органоспецифического аутоиммунного хронического воспаления. Аутоиммунное поражение щитовидной железы при АИТ опосредуется Т-лимфоцитами, изменением цитокинового баланса, антителами к антигенам щитовидной железы [1-4]. Относится АИТ к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям, поражая 3-5% населения мира [5-8]. Необходимо отметить, что АИТ преимущественно встречается у женщин и частота его регистрации существенно увеличивается с возрастом [9, 10].

Актуальность АИТ обусловлена тем, что это заболевание является наиболее распространенной причиной гипотиреоза [11]. Чаще всего АИТ развивается постепенно. На ранних стадиях заболевания клинических симптомов может и не быть, но по мере появления и усугубления гипотиреоза больного все больше начинают беспокоить плохое настроение, тревога, депрессия, сухость кожи, мышечные судороги и усталость, запоры, опухшие глаза, непереносимость

холода, низкий голос, замедленное мышление, плохая память и т.д.

АИТ относится к типичным мультифакторным заболеваниям, в этиопатогенезе которых существенную роль играют генетические факторы, а реализация генетической предрасположенности зависит от триггерных воздействий окружающей среды [12]. Поэтому АИТ с повышенной вероятностью встречается у лиц с генетической восприимчивостью. Предполагается, что одним из генов, мутации в котором могут влиять на риск развития аутоиммунного заболевания щитовидной железы, является ген рецептора витамина D (VDR). Патогенетически важным при этом заболевании может быть полиморфизм rs1544410 вышеуказанного гена. Однако результаты исследований, посвященных изучению роли этого полиморфизма при АИТ, противоречивы [6].

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизма rs1544410 гена VDR с аутоиммунным тиреоидитом у женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Женщин отбирали в исследование методом случайной выборки, учитывая при этом критерии включения и исключения. Критерии включения в основную группу: женский пол, наличие аутоиммунного тиреоидита и получение от каждого пациента письменного добровольного информированного согласия. В контрольную группу отбирали женщин также по вышеуказанным критериям, но с учетом отсутствия у них патологии щитовидной железы. Критерии исключения: мужской пол, наличие других заболеваний щитовидной железы, других аутоиммунных и эндокринных нарушений, психической, онкологической и гематологической патологии, острых или хронических воспалительных заболеваний.

Согласно разработанной дизайну (типа «случай-контроль») в работу была отобрана 241 женщина с подтвержденным диагнозом аутоиммунного тиреоидита. Они составили основную группу. 132 женщины без заболеваний щитовидной железы вошли в контрольную группу.

Молекулярно-генетические исследования включали определение полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR. Для этого у всех женщин производили забор крови утром натощак в вакуумные пластиковые пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли из лейкоцитов крови с помощью комплекта реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» производства НПО «ДНК-Технология» (РФ). Выделенный препарат ДНК применяли для тестирования вышеуказанного полиморфизма методом полимеразной цепной реакции в режиме реального време-

ни. Для этого использовали коммерческие наборы реагентов и амплификатор детектирующий ДТ-96 также производства «НПО ДНК-Технология» (РФ).

Анализ генетических маркеров проводили как в общей группе обследованных женщин, так и отдельно среди женщин репродуктивного и постменопаузального возраста. Показатели (Me [Q1-Q3]) возраста всех обследованных женщин (n=373) составили 49 [35-62] лет. В таблице 1 представлена возрастная характеристика женщин контрольных и основных групп, в которых производили оценку частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR.

Обработку результатов молекулярно-генетических исследований выполняли с помощью пакета прикладных статистических программ «Medstat». Описательная статистика включала определение показателей медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1-Q3]), а также минимального и максимального значений. Сравнительный анализ количественных показателей в двух группах выполняли с помощью U-теста Манна-Уитни. Результаты тестирования полиморфизма rs1544410 гена VDR в выборках представляли как в абсолютных показателях, так и в процентах. Распределение изученных генотипов проверяли на соответствие закону Харди-Вайнберга с помощью критерия Хи-квадрат. Этот же критерий использовали и для анализа частоты генетических маркеров в группах. При оценке ассоциаций генотипов и аллелей с заболеванием рассчитывали величину отношения шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI). Статистически значимым различия считали при $p < 0,05$.

Таблица 1

Table 1

Возрастная характеристика женщин, отобранных в исследование

Age characteristics of women selected for the study

Группа женщин Group of women	Группа Group	Me	Q1-Q3	Мин Min	Макс Max	p
Общая, n=373 General	Контрольная, n=132 Control	47	35-60	20	83	0.147
	Основная, n=241 Main	50	36-63	18	88	
Репродуктивного возраста, n=208 Reproductive age	Контрольная, n=78 Control	37.5	29-43	20	52	0.757
	Основная, n=130 Main	37	31-45	18	52	
Постменопаузального возраста, n=165 Postmenopausal age	Контрольная, n=54 Control	61	58-68	50	83	0.185
	Основная, n=111 Main	63	59-69	49	88	

Примечание: Мин и Макс – минимальное и максимальное значение.

Note: Min and Max – the minimum and maximum values.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали соответствие закону Харди-Вайнберга распределения генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR среди обследованных женщин (табл. 2). Показатели зарегистрированной частоты генотипов AA, AG и GG у женщин общей группы существенно не отличались от ожидаемых величин ($p=0,400$). Частота выявления аллеля А составила 0,373, аллеля G – 0,627. Аналогичное соответствие равновесию Харди-Вайнберга показали и результаты молекулярно-генетических исследований как женщин репродуктивного возраста ($p=0,655$), так и лиц, обследованных в постменопаузальный период ($p=0,446$).

В таблице 3 представлена информация о частоте выявления полиморфных вариантов гена VDR у здоровых женщин и пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Сначала была выполнена оценка генетических маркеров без разделения женщин на возрастные группы. Первоначальный анализ распределения генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR среди женщин, имеющих аутоиммунный тиреоидит, не устано-

вил отличий с результатами генетического тестирования женщин контрольной группы ($p=0,212$). Частота регистрации аллелей А и G вышеуказанного полиморфизма также существенно не различалась в основной и контрольной группах лиц ($p=0,109$).

Оценка результатов обследования женщин постменопаузального возраста также показала отсутствие ассоциаций как генотипов ($p=0,994$), так и аллелей ($p=0,986$) полиморфизма rs1544410 гена VDR с развитием аутоиммунного поражения щитовидной железы.

На заключительном этапе генетического анализа были изучены ассоциации генетических маркеров с наличием аутоиммунного тиреоидита среди женщин репродуктивного возраста. Было установлено, что по сравнению с контрольной группой у пациентов с патологией щитовидной железы значительно чаще регистрировался аллель G (OR=1,56; 95% CI: 1,04-2,35; $p=0,041$) полиморфизма rs1544410 гена VDR. В соответствии с этим в основной группе реже встречались носители аллеля А (OR=0,64; 95% CI: 0,43-0,96; $p=0,041$).

Таблица 2

Table 2

Соответствие закону Харди-Вайнберга частоты генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR у обследованных женщин

Compliance with Hardy-Weinberg law of VDR rs1544410 gene polymorphism genotypes frequency in examined women

Генотипы Genotypes	Установленная частота Set frequency		Ожидаемая частота Expected frequency		P
	n	%	n	%	
Общая группа женщин (n=373) General group of women (n=373)					
AA	48	12.9	51.8	13.9	0.400
AG	182	48.8	174.4	46.8	
GG	143	38.3	146.8	39.3	
Всего Total	373	100.0	373.0	100.0	
Женщины репродуктивного возраста (n=208) Women of reproductive age (n=208)					
AA	27	13.0	28.5	13.7	0.655
AG	100	48.1	97.0	46.6	
GG	81	38.9	82.5	39.7	
Всего Total	208	100.0	208.0	100.0	
Женщины постменопаузального возраста (n=165) Postmenopausal women (n=165)					
AA	21	12.7	23.3	14.1	0.446
AG	82	49.7	77.4	46.9	
GG	62	37.6	64.3	39.0	
Всего Total	165	100.0	165.0	100.0	

Таблица 3

Table 3

Частота регистрации генотипов и аллелей полиморфизма rs1544410 гена VDR у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Registration frequency of VDR rs1544410 gene polymorphism genotypes and alleles in women with autoimmune thyroiditis

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group		P	OR (95 % CI); p
	n	%	n	%		
Общая группа женщин (n=373) General group of women (n=373)						
AA	20	15.1	28	11.6	0.212	0.74 (0.40-1.37); <0.05
AG	69	52.3	113	46.9		0.81 (0.53-1.23); <0.05
GG	43	32.6	100	41.5		1.47 (0.94-2.29); <0.05
A	109	41.3	169	35.1	0.109	0.77 (0.56-1.05); <0.05
G	155	58.7	313	64.9		1.30 (0.96-1.77); <0.05
Женщины репродуктивного возраста (n=208) Women of reproductive age (n=208)						
AA	13	16.7	14	10.8	0.081	0.60 (0.27-1.36); <0.05
AG	42	53.8	58	44.6		0.69 (0.39-1.21); <0.05
GG	23	29.5	58	44.6		1.93 (1.06-3.50); 0.043
A	68	43.6	86	33.1	0.041	0.64 (0.43-0.96); 0.041
G	88	56.4	174	66.9		1.56 (1.04-2.35); 0.041
Женщины постменопаузального возраста (n=165) Postmenopausal women (n=165)						
AA	7	13.0	14	12.6	0.994	0.97 (0.37-2.56); <0.05
AG	27	50.0	55	49.6		0.98 (0.51-1.88); <0.05
GG	20	37.0	42	37.8		1.04 (0.53-2.03); <0.05
A	41	38.0	83	37.4	0.986	0.98 (0.61-1.57); <0.05
G	67	62.0	139	62.6		1.03 (0.64-1.65); <0.05

Наряду с этим была выявлена близкая к статистической значимости тенденция к изменению распределения генотипов AA, AG и GG вышеуказанного полиморфизма у женщин репродуктивного возраста с АИТ ($p=0,081$). Как показал детальный анализ полученных результатов, с аутоиммунным тиреоидитом не имели связь ни генотип AA полиморфизма rs1544410 ($OR=0,60$; 95% CI: 0,27-1,36; $p<0,05$), ни генотип AG ($OR=0,69$; 95% CI: 0,39-1,21; $p<0,05$). Вместе с этим была установлена статистически достоверная ассоциация генотипа GG с аутоиммунным тиреоидитом у женщин репродуктивного возраста ($p=0,043$). Наличие генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR повышает вероятность аутоиммунного заболевания щитовидной железы ($OR=1,93$; 95% CI: 1,06-3,50).

Таким образом, выполненными исследованиями установлена ассоциация аллеля G и генотипа GG полиморфизма rs1544410 гена VDR с развитием у женщин аутоиммунного тиреоидита ($p<0,05$). Причем связь полиморфизма rs1544410 с заболеванием была выявлена только среди женщин репродуктивного возраста, тогда как ни в общей группе, ни среди женщин в постменопаузе значимость полиморфизма

в развитии аутоиммунной патологии не подтвердилась.

Витамин D является плеiotропным гормоном, и его роль в обеспечении здорового метаболизма скелета является не единственной. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о важности витамина D в функционировании сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Получены убедительные данные об участии витамина D в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. Поэтому дефицит его сочетается, в том числе, с повышенной восприимчивостью к инфекционным процессам, к развитию и более тяжелому течению аллергических и аутоиммунных заболеваний [13, 14]. Подчеркивается, что дефицит витамина D также является и патогенетическим фактором АИТ [15, 16].

Биологические эффекты витамина на клетки опосредуются рецепторами к витамину D – VDR. Образование комплекса лиганд-рецептор приводит к активации большого количества генов, которые чувствительны к VDR. Необходимо отметить, что экспрессия VDR обнаружена в различных клетках организма человека, в том числе макрофагах и дендритных

клетках, Т- и В-лимфоцитах. Нарушение регуляции витамином D функции иммунокомпетентных клеток и развитие иммунопатологических реакций может быть обусловлено дефицитом как самого витамина, так и его рецептора. Предполагается, что четыре основных генетических полиморфизма гена VDR, а именно FokI (rs10735810), TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410) и ApaI (rs7975232), могут изменять экспрессию рецептора VDR [6]. В частности, однонуклеотидный полиморфизм rs1544410, по всей видимости, может влиять на экспрессию гена VDR путем нарушения стабильности матричной рибонуклеиновой кислоты. Как следствие, структурно-функциональные изменения рецепторов могут обуславливать снижение регулирующего влияния витамина D на клетки мишени и влиять на риск развития, тяжесть течения и эффективность лечения широкого спектра заболеваний – рахита и остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, аллергических и иммунодефицитных состояний, аутоиммунной патологии [17-25].

Исходя из вышеизложенного, выглядят патогенетически обосновано попытки исследовать возможное влияние полиморфных вариантов гена VDR, в том числе полиморфизма rs1544410, на риск возникновения аутоиммунного тиреоидита [12]. Однако выполненные в различных регионах мира исследования показали противоречивые результаты. Так, в одном из первых мета-анализов была подтверждена ассоциация аллеля G полиморфизма rs1544410 с повышенным риском таких аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ), как АИТ и болезнь Грейвса [26]. Связь полиморфизма rs1544410 с АЗЩЖ была показана и в другом, более позднем, мета-анализе [6]. Однако выявленная ассоциация имела разную направленность в зависимости от расы – полиморфизм rs1544410 был связан со сниженным риском АЗЩЖ в европейских и африканских популяциях, но с повышенным риском – в азиатских популяциях. Вместе с этим следует отметить ряд работ, в которых не был обнаружен вклад локуса VDR в формирование генетической предрасположенности к аутоиммунному тиреоидиту [27-30].

Противоречивость результатов исследования роли полиморфизма rs1544410 гена VDR при АИТ может быть обусловлена различными причинами [31]. Результат исследования существенно зависит от размера выборки, так как вклад отдельных генетических полиморфизмов в этиопатогенез различных мультифакторных заболеваний, в том числе и АИТ, как правило, относительно невелик. Доказана роль в реализации генетической предрасположенности и

таких факторов, как расовая и этническая принадлежность.

Учитывая многофакторность этиопатогенеза АИТ, конечно же, при планировании молекулярно-генетических исследований необходимо учитывать возможное влияние и других факторов – как генетических, так и внешних. Сложные взаимодействия в системах «ген-ген», «ген-внешние воздействия» могут как усиливать действие изучаемого фактора на развитие заболевания, так и нивелировать его роль. В частности, в нашем исследовании мы подтвердили роль возрастного фактора, который может скрывать связь полиморфизма rs1544410 гена VDR с АИТ у женщин.

Таким образом, обследование 241 женщины в возрасте от 18 до 88 лет, имеющей аутоиммунный тиреоидит, показало отсутствие ассоциации полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR с заболеванием ($p>0,05$). Связь вышеуказанного генетического маркера с патологией щитовидной железы также не была обнаружена и среди той части женщин, которые были в постменопаузальном периоде ($p>0,05$). Вместе с этим анализ полиморфных вариантов гена VDR у женщин репродуктивного возраста (от 18 лет до 52 лет) показал ассоциацию аллеля G и генотипа GG полиморфизма rs1544410 (BsmI) гена VDR с наличием аутоиммунного тиреоидита ($p<0,05$). Полученные данные подтверждают роль особенностей метаболизма витамина D в этиопатогенезе аутоиммунного тиреоидита и свидетельствуют о значимости полиморфизма rs1544410 как фактора риска заболевания с учетом возрастного фактора.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (протокол № 27/5-1 от 14.04.2021 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Плахотников И.А. – разработка концепции и дизайна исследования, планирование исследования, обзор литературы, утверждение рукописи к публикации; Валигун Я.С. – обзор литературы, сбор дан-

ных, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка текста; Майлян Э.А. – участие в разработке дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; Ткаченко К.Е. – обзор литературы, написание статьи и проверка текста, формулирование выводов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Игнатенко Т.С., Капанадзе Г.Д. Влияние гипокситерапии на содержание аутоантител к антигенам щитовидной железы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2022;(3):46–51 [Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Ignatenko T.S., Kapanadze G.D. The effect of hypoxotherapy on the content of autoantibodies to thyroid antigens in women with autoimmune thyroiditis. *Medical and social problems of the family*. 2022;(3):46–51 (in Russ.)]. EDN: YGASKQ.
- Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Игнатенко Т.С., Лесниченко Д.А., Валигун Я.С., Туманова С.В. Уровни интерлейкинов 1 β , 23, остеопротегерина, лиганда активатора рецептора ядерного фактора κ B в динамике проведения гипокситерапии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Терапия*. 2023;9(9):54–61 [Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Ignatenko T.S., Lesnichenko D.A., Valigun Y.S., Tumanova S.V. Levels of interleukins 1 β , 23, osteoprotegerin, nuclear factor κ B receptor activator ligand in the dynamics of hypoxic therapy in women with autoimmune thyroiditis. *Therapy*. 2023;9(9):54–61 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2023.9.54-61. EDN: DRCASL.
- Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Калуга А.А., Гольченко В.М. Влияние гипокситерапии на содержание отдельных цитокинов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Казанский медицинский журнал*. 2023;104(4):501–508 [Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Lesnichenko D.A., Kaluga A.A., Golchenko V.M. The effect of hypoxic therapy on the content of individual cytokines in women with autoimmune thyroiditis. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(4):501–508 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ321671. EDN: WGTKAY.
- Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(1):34–44. DOI: 10.1017/S0029665118001192.
- Игнатенко Т.С., Майлян Э.А., Капанадзе Г.Д. Распространенность аутоиммунного тиреоидита среди женщин различного возраста. *Университетская клиника*. 2021;(2):44–50 [Ignatenko T.S., Maylyan E.A., Kapanadze G.D. Prevalence of autoimmune thyroiditis among women of different ages. *University clinic*. 2021;(2):44–50 (in Russ.)]. DOI: 10.26435/UC.V0I2(39).722. EDN: TUAWAT.
- Gao X.R., Yu Y.G. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:2846943. DOI: 10.1155/2018/2846943.
- McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012;42(2):252–265. DOI: 10.1007/s12020-012-9703-2.
- Ruggeri R.M., Giuffrida G., Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinol*. 2018;43(3):305–322. DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02757-2.
- McLeod D.S., Caturegli P., Cooper D.S., Matos P.G., Hutfless S. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. *JAMA*. 2014;311(15):1563–1565. DOI: 10.1001/jama.2013.285606.
- Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167. DOI: 10.1155/2015/979167.
- Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019;322(2):153–160. DOI: 10.1001/jama.2019.9052.
- Ali F.H.M., Smatti M.K., Elrayess M.A., Al Thani A.A., Yassine H.M. Role of genetics in eleven of the most common autoimmune diseases in the post genome-wide association studies era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(18):8463–8485. DOI: 10.26355/eurev_202309_33772.
- Поворозняк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Основные экстраклетные эффекты витамина D. *Проблемы остеологии*. 2014;17(3):22–28. [Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. The main extraskeletal effects of vitamin D. *Problems of osteology*. 2014;17(3):22–28. (in Russ.)]. EDN: ETDYLM.
- Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противомикробного иммунитета. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2016;6(4):75–82. [Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. The role of vitamin D in the regulation of anti-infective immunity. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2016;6(4):75–82 (in Russ.)]. EDN: XDYPHH.
- Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F. Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3154. DOI: 10.3390/ijms25063154.
- Yu Y., Yang X., Wu J., Shangguan X., Bai S., Yu R. A Mendelian randomization study of the effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels on autoimmune thyroid disease. *Front Immunol*. 2024;14:1298708. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1298708.
- Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2017;38(12):12–21 [Maylyan E.A. Associations of polymorphism 283 A>G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women depending on the duration of postmenopause. *Scientific bulletins of Belgorod State University. Medicine. Pharmacy*. 2017;38(12):12–21 (in Russ.)]. EDN: ZCJDSR.
- Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциации генетических полиморфизмов генов системы витамина D с некоторыми заболеваниями

- человека. *Вятский медицинский вестник*. 2017;54(2):30–40. [Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. Associations of genetic polymorphisms of vitamin D system genes with some human diseases. *Vyatka Medical Bulletin*. 2017;54(2):30–40 (in Russ.)]. EDN: ZGQIRH.
19. Lyu C., Yin X., Li Z., Wang T., Xu R. Vitamin D receptor gene polymorphisms and multiple myeloma: a meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):118. DOI: 10.1007/s10238-024-01382-4.
 20. Ruan L. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and genetic susceptibility to benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(9):e37361. DOI: 10.1097/MD.00000000000037361.
 21. Ruiz-Ballesteros A.I., Meza-Meza M.R., Vizmanos-Lamotte B., Parra-Rojas I., de la Cruz-Mosso U. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9626. DOI: 10.3390/ijms21249626.
 22. Santoro D., Buemi M., Gagliostro G., Vecchio M., Currò M., Ientile R., Caccamo D. Association of VDR gene polymorphisms with heart disease in chronic kidney disease patients. *Clin Biochem*. 2015; 48(16–17):1028–1032. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.05.009.
 23. Trefilio L.M., Bottino L., de Carvalho Cardoso R., Montes G.C., Fontes-Dantas F.L. The impact of genetic variants related to vitamin D and autoimmunity: A systematic review. *Heliyon*. 2024;10(7):e27700. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27700.
 24. Wysoczańska-Klaczynska A., Ślęzak A., Hetman M., Barg E. Wpływ polimorfizmów genu VDR na otyłość, zmiany metaboliczne, zaburzenia masy kostnej i procesy nowotworowe [The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;24(2):96–105. DOI: 10.18544/PEDM-24.02.0108. (in Pol.)
 25. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;49(1–2): 166–177. DOI: 10.1080/08820139.2019.1674325.
 26. Feng M., Li H., Chen S.F., Li W.F., Zhang F.B. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(2):318–326. DOI: 10.1007/s12020-012-9812-y.
 27. 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;42(3):190–194. DOI: 10.1111/iji.12199.
 28. Giovinazzo S., Vicchio T.M., Certo R., Alibrandi A., Palmieri O., Campenni A., Cannavò S., Trimarchi F., Ruggeri R.M. Vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D₃ levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*. 2017;55(2): 599–606. DOI: 10.1007/s12020-016-0942-5.
 29. Inoue N., Watanabe M., Ishido N., Katsumata Y., Kagawa T., Hidaka Y., Iwatani Y. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(2):262–269. DOI: 10.1111/cei.12420.
 30. Meng S., He S.T., Jiang W.J., Xiao L., Li D.F., Xu J., Shi X.H., Zhang J.A. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015;76(6):684–689. DOI: 10.1016/j.ando.2015.01.003.
 31. Vieira I.H., Rodrigues D., Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease-Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients*. 2020;12(9):2791. DOI: 10.3390/nu12092791.

Поступила в редакцию 02.05.2024

Подписана в печать 25.09.2024

Для цитирования: Плахотников И.А., Валигун Я.С., Майлян Э.А., Ткаченко К.Е. Ассоциация полиморфизма rs1544410 гена рецептора витамина D с аутоиммунным тиреоидитом у женщин репродуктивного возраста. *Человек и его здоровье*. 2024;27(2):39–46. DOI: 10.21626/vestnik/2024-2/05. EDN: NPTLZR.

ASSOCIATION OF VITAMIN D RECEPTOR rs1544410 GENE POLYMORPHISM WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© Plakhotnikov I.A., Valigun Y.S., Maylyan E.A., Tkachenko K.E.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky (DSMU named after M. Gorky)

16, Ilyich Ave., Donetsk, DPR, 283003, Russian Federation

Objective – to study the associations of vitamin D receptor (VDR) rs1544410 gene polymorphism with autoimmune thyroiditis in women.

Materials and methods. A total of 373 women aged from 18 to 88 years were examined. Of these, 241 women were diagnosed with autoimmune thyroiditis. The remaining 132 women without thyroid pathology formed the control group. The groups were comparable by age. Molecular genetic testing included determination of genotypes and alleles of VDR rs1544410 (BsmI) gene polymorphism using real-time polymerase chain reaction.

Results. There was no association between VDR rs1544410 gene polymorphism and autoimmune thyroiditis in the general group of examined women ($p>0.05$). The connection between the above genetic marker and thyroid pathology also was not found among postmenopausal women ($p>0.05$). At the same time analysis of VDR gene polymorphic variants in reproductive age women showed an associations of G allele and GG genotype of VDR gene rs1544410 (BsmI) polymorphism with autoimmune thyroiditis.

Conclusion. The data obtained confirm the role of vitamin D metabolism in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis and indicate the significance of rs1544410 polymorphism as a risk factor for the disease, taking into account the age factor.

Keywords: women; autoimmune thyroiditis; polymorphism; vitamin D receptor gene.

Plakhotnikov Ivan A. – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery, DSMU named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-3719-4764.

Valigun Yanina S. – Assistant at the Department of Transplantology and Clinical Laboratory Diagnostics, DSMU named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-4364-1995. E-mail: valigun.kdl@mail.ru.

Maylyan Eduard A. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, DSMU named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2845-7750. E-mail: maylyan.ea@yandex.com

Tkachenko Ksenia E. – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, DSMU named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-0816-5339. E-mail: t.xeniya@mail.ru

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

This clinical study was carried out in accordance with the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation" and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and approved by the ethics committee Donetsk State Medical University named after M. Gorky» (protocol No. 27/5-1 of 14/04/2021).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

AUTHORS CONTRIBUTION

Plakhotnikov I.A. – development of the research concept and design, research planning, literature review, approval of the manuscript for publication; Valigun Y.S. – literature review, data collection, statistical processing, analysis and interpretation of the data obtained, text preparation; Maylyan E.A. – participation in the development of research design, verification of critical intellectual content; Tkachenko K.E. – literature review, article writing, text checking, drawing conclusions.

Received 02.05.2024

Accepted 25.09.2024

For citation: Plakhotnikov I.A., Valigun Y.S., Maylyan E.A., Tkachenko K.E. Association of vitamin D receptor rs1544410 gene polymorphism with autoimmune thyroiditis in women of reproductive age. *Humans and their health*. 2024;27(2):39–46. DOI: 10.21626/vestnik/2024-2/05. EDN: NPTLZR.