

© 2024 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



How to cite / Як цитувати статтю: Harbuzova V, Kyrychenko M, Lukavenko I, Obukhova O. Association between rs731236 polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene and the development of proliferative benign dysplasia of the mammary gland in women from the Sumy region, Ukraine. *East Ukr Med J.* 2024;12(4):1018-1028

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):1018-1028](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):1018-1028)

ABSTRACT

Viktoriia Harbuzova

<https://orcid.org/0000-0001-7183-6997>

Department of Physiology and Pathophysiology with a Course in Medical Biology, Sumy State University, Sumy, Ukraine

Mykola Kyrychenko

<https://orcid.org/0000-0001-9661-3052>

Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology of Sumy State University, Sumy, Ukraine

Ivan Lukavenko

<https://orcid.org/0000-0003-1302-1698>

Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology of Sumy State University, Sumy, Ukraine

Olha Obukhova

<https://orcid.org/0000-0002-2104-8412>

Department of Physiology and Pathophysiology with a Course in Medical Biology, Sumy State University, Sumy, Ukraine

ASSOCIATION BETWEEN RS731236 POLYMORPHISM OF THE VITAMIN D RECEPTOR (VDR) GENE AND THE DEVELOPMENT OF PROLIFERATIVE BENIGN DYSPLASIA OF THE MAMMARY GLAND IN WOMEN FROM THE SUMY REGION, UKRAINE

Introduction. Benign proliferative breast dysplasia (BPBD) is a common women's health issue, the frequency of which can reach up to 95% among women of reproductive age. BPBD can be complicated by the development of breast cancer (BC), the risk of which with atypical proliferation can increase by 4.24 times. One of the modern directions of BPBD diagnostics is the search for genetic markers of the disease. The promising direction is represented by polymorphic variants of the vitamin D receptor (VDR) gene – a nuclear receptor that regulates the expression of genes involved in the processes of cell differentiation and proliferation and apoptosis and plays an important role in the pathogenesis of precancerous and tumor diseases. To date, more than 25 thousand VDR gene polymorphisms have been studied, some of which, in particular rs731236, are associated with the development of benign and malignant tumor diseases.

Objective. The aim of the study was to study the distribution of rs731236 polymorphic variants of the VDR gene in patients with BPBD from the Sumy region of Ukraine.

Materials and Methods. The study used venous blood from 326 women living in the Sumy region of Ukraine (221 patients with BPBD and 105 people without this pathology). Genotyping of patients and control group subjects for the rs731236 polymorphism of the VDR gene was performed using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Statistical analysis of the results was performed using SPSS software (version 25.0).

Results. The distribution of genotypes according to the rs731236 polymorphism of the VDR gene in the group of patients with BPBD

was as follows: T/T – 71 (31.2%), T/t – 113 (51.1%), t/t – 37 (16.8%); in the control group, these were 44 (41.9%), 52 (49.5%), and 9 (8.6%), respectively. Statistically significant differences in allele frequencies for the comparison groups were found ($P = 0.028$; $\chi^2 = 4.801$): the frequency of the minor allele in the main group equaled 42.3%, and in the control group – 33.3%. The logistic regression method showed that recessive t/t homozygotes had a higher risk of developing BPBD compared to dominant T/T homozygotes according to the additive model ($P = 0.025$). The association remained statistically significant after adjusting for age and BMI ($P = 0.031$).

Conclusions. In the Sumy region of Ukraine, the minor t-allele for the rs731236 polymorphism of the VDR gene was significantly more common in women with BPBD than in women without BPBD ($P = 0.028$), and the t/t genotype was a risk factor for the development of BPBD: recessive homozygotes (t/t) had a higher risk of developing BPBD compared to dominant homozygotes T/T ($P = 0.025$). Patients under 40 years of age with the t/t genotype had a higher risk of developing BPBD compared to women with the T/T genotype ($P = 0.025$). Individuals with normal BMI and the minor allele t in their genotype had a higher risk of developing BPBD ($P = 0.042$ for dominant, $P = 0.028$ for recessive, $P = 0.007$ for additive inheritance models).

Keywords: gene polymorphism, vitamin D receptor (VDR), proliferative benign dysplasia of the mammary gland.

Corresponding author: Mykola Kyrychenko, PhD student of the Department of Surgery, Traumatology, Orthopedics and Phthisiology of Sumy State University, Sumy, Ukraine,
e-mail: m.kyrychenko@med.sumdu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Вікторія Гарбузова

<https://orcid.org/0000-0001-7183-6997>

Кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Микола Кириченко

<https://orcid.org/0000-0001-9661-3052>

Кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фізіатрії Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Іван Лукавенко

<https://orcid.org/0000-0003-1302-1698>

Кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фізіатрії Сумського державного університету, м. Суми, Україна

ЗВ'ЯЗОК RS731236 ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРУ ВІТАМІНУ D (VDR) ІЗ РОЗВИТКОМ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК СУМСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

Вступ. Проліферативна доброякісна дисплазія молочної залози (ПДДМЗ) є поширеним захворюванням жіночого організму, частота якого може сягати до 95% серед жінок репродуктивного віку. ПДДМЗ може ускладнюватися розвитком раку молочної залози (РМЗ), ризик якого при атипичній проліферації може зростати у 4,24 рази. Одним із сучасних напрямів діагностики ПДДМЗ є пошук генетичних маркерів захворювання. Перспективними у цьому напрямі є поліморфні варіанти гена рецептору вітаміну D (VDR) – ядерного рецептору, що регулює експресію генів, які залучені до процесів диференціації та проліферації клітин та апоптозу і посідають важливе місце у патогенезі передпухлинних та пухлинних хвороб. На сьогодні вивчено понад 25 тисяч поліморфізмів гена VDR, деякі з них, зокрема rs731236, асоційовані з розвитком доброякісних і злоякісних пухлинних захворювань.

Мета. Метою дослідження було вивчення розподілу rs731236 поліморфних варіантів гена VDR у пацієнток Сумського регіону України, хворих на ПДДМЗ.

Матеріали та методи. Для дослідження було використано венозну кров 326 осіб – жінок, що мешкають у Сумському регіоні

Ольга Обухова

<https://orcid.org/0000-0002-2104-8412>

Кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, м. Суми, Україна

України (221 пацієнтки з ПДДМЗ та 105 осіб без цієї патології). Генотипування пацієток та осіб групи контролю за rs731236-поліморфізмом гена VDR проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Статистичне опрацювання отриманих результатів проведено з використанням програмного забезпечення SPSS (версія 25.0).

Результати дослідження. Розподіл генотипів за rs731236-поліморфізмом гена VDR у групі пацієток із ПДДМЗ був наступним: T/T - 71 (31,2%), T/t - 113 (51,1%), t/t - 37 (16,8%); у групі контролю відповідно 44 (41,9%), 52 (49,5%) та 9 (8,6%). Виявлено статистично значущі відмінності у частотах алелів для груп порівняння ($P = 0,028$; $\chi^2 = 4,801$): частота мінорного алеля в основній групі становила 42,3%, а у групі контролю 33,3%. Методом логістичної регресії показано, що рецесивні гомозиготи t/t мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ порівняно з домінантними гомозиготами T/T відповідно до адитивної моделі ($P = 0,025$). Зв'язок зберіг статистичну значущість після врахування поправок на вік та ІМТ ($P = 0,031$).

Висновки. В Сумському регіоні України мінорний алель t за rs731236-поліморфізмом гена VDR у жінок з ПДДМЗ зустрічається достовірно частіше, ніж у жінок без ПДДМЗ ($P = 0,028$), а генотип t/t є фактором ризику розвитку ПДДМЗ: рецесивні гомозиготи (t/t) мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ порівняно з домінантними гомозиготами T/T ($P = 0,025$). Пацієнтки віком до 40 років з генотипом t/t мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ у порівнянні з жінками з генотипом T/T ($P = 0,025$). Особи з нормальним ІМТ, які мають у своєму генотипі мінорний алель t мають більший ризик розвитку ПДДМЗ ($P = 0,042$ для домінантної, $P = 0,028$ для рецесивної, $P = 0,007$ для адитивної моделей наслідування).

Ключові слова: поліморфізм генів, рецептор вітаміну D (VDR), проліферативна доброякісна дисплазія молочної залози (ПДДМЗ).

Автор, відповідальний за листування: Микола Кириченко, кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету, м. Суми, Україна
e-mail: m.kyrychenko@med.sumdu.edu.ua

ВСТУП

Доброякісні захворювання молочних залоз (ДЗМЗ) – група найбільш поширених захворювань у жіночій популяції. В останні роки спостерігається тенденція до зростання частоти доброякісних дисплазій молочних залоз, що виявляються сьогодні у кожній четвертій жінки [1]. Ситуація ускладнюється тим, що ДЗМЗ збільшують ризик розвитку раку молочних залоз (РМЗ) [2], який часто діагностується вже на пізніх стадіях, а пік захворюваності припадає на репродуктивний і працездатний вік жінок [3]. ДЗМЗ включають різні за проліферативною активністю нозологічні форми. Установлено, що ризик розвитку РМЗ при непроліферативній формі ДЗМЗ перевищує

популяційний в 1,27 раза; при помірній проліферації – в 1,88 раза, а при атипівій проліферації – у 4,24 раза [4]. Таким чином, своєчасне виявлення жінок з проліферативною доброякісною дисплазією молочної залози (ПДДМЗ) є важливим кроком у зниженні захворюваності на РМЗ, що сприятиме збереженню якості життя жіночого населення і зменшенню тиску на систему охорони здоров'я.

Питання ранньої діагностики передракових захворювань молочної залози вже довгий час знаходиться у полі зору наукової спільноти. Проте існуючі наразі методи оцінки клінічних, інструментальних та морфологічних показників молочної залози є недостатньо інформативними, уніфікованими та часто інвазивними, що обмежує їх

застосування в широкому спектрі випадків та призводить до складнощів у лікуванні.

Одним із сучасних напрямів діагностики ПДДМЗ є пошук генетичних маркерів захворювання. Перспективними у цьому напрямі є поліморфні варіанти гена рецептору вітаміну D (VDR) – ядерного рецептору, що разом з естрогеновими, прогестероновими й андрогеновими рецепторами входить до складу ядерного сімейства регуляторів транскрипції стероїдних гормонів. На сьогодні, крім класичного ефекту вітаміну D (підтримання гомеостазу кальцію в організмі), виділяють й некласичні ефекти: протизапальні, антипроліферативні й проапоптозні. Встановлено, що VDR відповідає за експресію близько 200 генів, які впливають на диференціацію клітин, їх проліферацію та апоптоз [5]. Численні дослідження показали, що 1,25(OH) і його аналоги сповільнюють ріст пухлинних клітин, в основному в G0/G1 фазі клітинного циклу шляхом індукування апоптозу. Крім цього, 1,25(OH) пригнічує ангиогенез, клітинну адгезію і міграцію, а отже, зменшує експансію пухлинних клітин [6].

Реалізація класичних і некласичних ефектів вітаміну D здійснюється через ядерний рецептор – VDR. На сьогодні вивчено понад 25 тисяч поліморфізмів гена VDR, деякі з них, зокрема rs731236, асоційовані з розвитком доброякісних і злоякісних пухлинних захворювань у багатьох популяціях світу [7, 8, 9]. Щодо української популяції, то результати впливу rs731236 поліморфізму на розвиток пухлинних захворювань суперечливі та неоднозначні. Дані щодо зв'язку з проліферативною доброякісною дисплазією молочної залози відсутні. Тому нами було розпочате власне дослідження щодо вивчення ролі rs731236 поліморфізму гена VDR у розвитку ПДДМЗ у пацієнток Сумського регіону України. Слід зазначити, що розуміння ролі поліморфізмів VDR дозволить отримати більш повне бачення проблеми доброякісних пухлинних процесів молочної залози, що прискорить розробку сучасних методів ранньої діагностики та прогнозу цих захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 326 осіб – жінок, що мешкають у Сумському регіоні України (221 пацієнтки з ПДДМЗ (основна група) та 105 осіб без цієї патології (група контролю)). Вік пацієнток з ПДДМЗ коливався від 26 до 62 років і становив у середньому 33 роки. Особи контрольної групи мали вік від 20 до 65 років, в середньому 36 років. Групи порівняння були співставні за віком ($P = 0,058$, за U -критерієм Манна-Уїтні). Установлення діагнозу

та обстеження пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, проводили згідно із чинними наказами МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. та № 645 від 30.07.2010 р., із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участі людини і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти письмово надали інформовану згоду на участь у дослідженні та проведенні генетичного аналізу. Хворі були обстежені амбулаторно у рамках роботи кабінету лікаря-хірурга, який працює відповідно до ліцензійних умов (ліцензія АГ № 600519), оперували на клінічних базах кафедри хірургії з курсом дитячої хірургії та урології, зокрема в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі (Суми, Україна), морфологічний матеріал вивчений у центрі патоморфологічних досліджень кафедри патологічної анатомії СумДУ, молекулярно-генетичні дослідження проведені у науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень СумДУ.

Критеріями відбору пацієнтів у дослідження були ознаки, які більшість авторів вважають показанням до генетичного дослідження на РМЗ, а саме: множинні первинні пухлини в одному органі; множинні первинні пухлини у різних органах; білатеральні первинні пухлини у парних органах; мультифокальність усередині одного органа; поява пухлини у ранньому віці (до 21 року); один і більше близьких родичів із тим самим типом пухлин; два родичі й більше з тим самим типом пухлини; два родичі й більше з пухлинами однієї локалізації; два родичі й більше з пухлинами, що належать до сімейного раку; два родичі і більше з рідкісною формою раку; три родичі і більше у двох поколіннях із пухлинами однієї локалізації [15]. Критеріями виключення були: непроліферативні зміни в молочної залозі; відсутність ознак генетичної схильності до хвороб молочної залози; відмова пацієнта брати участь у дослідженні.

Для дослідження rs731236-поліморфізму 9-го екзону гена VDR венозну кров забирали у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сілью етилендіамінтетраоцтової кислоти (11.7 мМ) в якості антикоагулянту ("Sarstedt", Німеччина). Зразки заморожували та зберігали при температурі -20°C . ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові з використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (США). Для проведення ампліфікації використовували пару специфічних праймерів: прямий (sense) – 5'-

CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3' і зворотний (antisense) – 5'-CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC-3'. У реакцію брали 50–100 нг ДНК, додавали 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Таq-полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації: денатурація – 94 °С (50 с), гібридизація праймерів – 64,5 °С (45 с), елонгація – 72 °С (1 хв), всього 33 цикли. У подальшому 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °С упродовж 20 годин із 5 ОД рестриктази ТаqI у буфері ТаqI такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 8,0), 5 мМ хлориду магнію, 100 мМ NaCl та 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 60058-й позиції гена VDR тиміну перешкоджає рестрикції, а при заміні тиміну на цитозин рестриктаза ТаqI розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 501 пара основ) на два фрагменти: 294 і 207 пар основ. Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізацію ДНК після електрофорезу (0,13 А; 210 В; 30 хв.) здійснювали за допомогою транслюмінатора (Біоком). Статистичне опрацювання отриманих результатів проведено з використанням програмного забезпечення SPSS (версія 25.0). Відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді–Вайнберга перевіряли за допомогою online-ресурсу (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах застосовували χ^2 -критерій Пірсона. Для виявлення ризику розвитку ПДДМЗ залежно від наявності в пацієнтки певного генотипу за допомогою бінарної логістичної регресії розраховували відношення шансів (OR) та 95 %

довірчий інтервал (CI) для чотирьох моделей успадкування: домінантної (референс – гомозиготи за основним алелем), рецесивної (референс – генотипи з основним алелем), наддомінантної (референс – гомозиготи за основним та мінорним алелями) та адитивної (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем проти гомозигот за основним алелем в якості референсного генотипу). Релевантність моделей успадкування в кожній окремій підгрупі оцінювали за допомогою інформаційного критерію Акайке (<https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/>). З метою підвищення надійності аналізу був використаний метод мультиваріабельної логістичної регресії, у рівняння якої крім генотипу була додана інформація про вік та ІМТ.

РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті проведеного аналізу показано, що розподіл генотипів і алелів за rs731236-поліморфізмом гена VDR у контрольній групі та у групі хворих із ПДДМЗ не має статистично достовірних відхилень від очікуваних за законом Харді-Вайнберга ($P > 0,05$). Розподіл генотипів за досліджуваним поліморфізмом у групі пацієнток із ПДДМЗ був наступним: T/T - 71 (31,2%), T/t - 113 (51,1%), t/t - 37 (16,8%); у групі контролю відповідно 44 (41,9%), 52 (49,5%) та 9 (8,6%). Різниця у співвідношенні генотипів у основній та контрольній групах не виявлено ($P = 0,069$; $\chi^2 = 5,33$). Проте, виявлено статистично значущі відмінності у частотах алелів для груп порівняння: частота мінорного алеля в основній групі становила 42,3%, а у групі контролю - 33,3% ($P = 0,028$; $\chi^2 = 4,801$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл генотипів та алелів за rs731236-поліморфізмом гена VDR у пацієнток з ПДДМЗ та групі контролю

	ПДДМЗ		Контроль		P (χ^2)
	n	%	N	%	
Генотипи					
TT	71	32,1	44	41,9	0,069 (5,333)
Tt	113	51,1	52	49,5	
tt	37	16,8	9	8,6	
Алелі					
T	255	57,7	140	66,7	0,028 (4,801)
t	187	42,3	70	33,3	
Рівновага Харді-Вайнберга					
P_{HWE} (χ^2)	0,48 (0,497)		0,24 (1,37)		

Результати аналізу зв'язку генотипів за rs731236-поліморфізмом гена VDR з ПДДМЗ за допомогою бінарної та мультіваріабельної логістичної регресії в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в табл. 2. Показано, що рецесивні гомозиготи t/t

мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ порівняно з домінантними гомозиготами T/T відповідно до адитивної моделі ($P = 0,025$). Зв'язок зберіг статистичну значущість після врахування поправок на вік та ІМТ ($P = 0,031$).

Таблиця 2 – Аналіз зв'язку між rs731236-поліморфізмом гена VDR та розвитком ПДДМЗ

Модель	P_c	OR_c (95% CI)	P_a	OR_a (95% CI)
Домінантна	0,097	1,499 (0,929-2,419)	0,287	1,319 (0,793-2,194)
Рецесивна	0,082	1,93 (0,92-4,05)	0,08	2,048 (0,918-4,566)
Наддомінантна	0,725	1,087 (0,684-1,727)	0,833	0,948 (0,579-1,554)
Адитивна ¹	0,243	1,347 (0,817-2,219)	0,564	1,168 (0,689-1,981)
	0,025	2,548(1,122-5,783)	0,031	2,632 (1,093-6,341)

Примітка. Індекс «с» вказує на результати логістичної регресії без урахування поправок; індекс «а» вказує на результати логістичної регресії після урахування поправок на вік та індекс маси тіла.

¹ верхній рядок – результати порівняння Tt з TT, нижній рядок – результати порівняння tt з TT

Наступним кроком аналізу стало вивчення ризику розвитку ПДДМЗ у жінок різного віку, що мають різні генотипи за rs731236-поліморфізмом гена VDR (табл. 3). Було виявлено, що відповідно до адитивної моделі наслідування у осіб молодших за 40 років рецесивні гомозиготи t/t мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ у порівнянні з

домінантними гомозиготами ($P = 0,025$). Після застосування поправки на ІМТ рівень статистичної значущості зв'язку зменшився ($P = 0,061$). У осіб 40 років і старше не виявлено зв'язку між генотипом за вивченим поліморфізмом і ризиком розвитку ПДДМЗ (табл. 3).

Таблиця 3 – Аналіз зв'язку між rs731236-поліморфізмом гена VDR та розвитком ПДДМЗ серед осіб різного віку

Особі віком до 40 років				
Модель	P_c	OR_c (95% CI)	P_a	OR_a (95% CI)
Домінантна	0,149	1,557 (0,853-2,843)	0,802	1,09 (0,556-2,137)
Рецесивна	0,072	2,516 (0,921-6,877)	0,133	2,297 (0,776-6,797)
Наддомінантна	0,939	1,023 (0,571-1,831)	0,407	0,759 (0,395-1,457)
Адитивна ¹	0,358	1,34 (0,718-2,504)	0,834	0,928 (0,46-1,872)
	0,025	3,734 (1,177-11,842)	0,061	3,1 (0,947-10,149)
Особі віком 40 років і старше				
Модель	P_c	OR_c (95% CI)	P_a	OR_a (95% CI)
Домінантна	0,34	1,478 (0,663-3,297)	0,421	1,403 (0,615-3,199)
Рецесивна	0,389	1,707 (0,505-5,768)	0,414	1,67 (0,488-5,721)
Наддомінантна	0,746	1,138 (0,522-2,481)	0,838	1,087 (0,489-2,416)
Адитивна ¹	0,471	1,362 (0,588-3,153)	0,575	1,278 (0,542-3,016)
	0,287	2,033 (0,551-7,494)	0,328	1,941 (0,513-7,344)

Примітка. Індекс «с» вказує на результати логістичної регресії без урахування поправок; індекс «а» вказує на результати логістичної регресії після урахування поправки на індекс маси тіла.

¹ верхній рядок – результати порівняння Tt з TT, нижній рядок – результати порівняння tt з TT

Аналіз, проведений у групі жінок з нормальним ІМТ (табл. 4), свідчить, що відповідно до домінантної моделі наслідування носії мінорного алеля мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ у порівнянні з основними гомозиготами як до ($P = 0,042$), так і після врахування поправки на вік ($P = 0,043$). За даними рецесивної моделі спадкування мінорні гомозиготи мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ у порівнянні з носіями домінантного алеля як до ($P = 0,028$), так і після врахування поправки на

вік ($P = 0,028$). Відповідно до адитивної моделі успадкування рецесивні гомозиготи мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ у порівнянні з домінантними гомозиготами як до ($P = 0,007$), так і після врахування поправки на вік ($P = 0,007$). Серед пацієнок з $ІМТ \geq 25$ не виявлено зв'язку між генотипом і розвитком ПДДМЗ (табл. 4). Таким чином, у групі пацієнок з нормальним ІМТ жінки, які мають у своєму генотипі мінорний алель мають більший ризик розвитку ПДДМЗ.

Таблиця 4 – Аналіз зв'язку між rs731236-поліморфізмом гена VDR та розвитком ПДДМЗ серед осіб з різним ІМТ

Особи з ІМТ < 25 кг/м ²				
Модель	P _c	OR _c (95% CI)	P _a	OR _a (95% CI)
Домінантна	0,042	1,819 (1,02-3,244)	0,043	1,821 (1,018-3,257)
Рецесивна	0,028	3,343 (1,137-9,833)	0,028	3,35 (1,137-9,87)
Наддомінантна	0,764	1,09 (0,621-1,911)	0,772	1,087 (0,618-1,911)
Адитивна ¹	0,168	1,522 (0,837-2,767)	0,174	1,518 (0,832-2,771)
	0,007	5,696 (1,609-20,165)	0,007	5,72 (1,612-20,294)
Особи з ІМТ ≥ 25 кг/м ²				
Модель	P _c	OR _c (95% CI)	P _a	OR _a (95% CI)
Домінантна	0,475	0,709 (0,277-1,819)	0,221	0,528 (0,19-1,469)
Рецесивна	0,654	0,733 (0,189-2,852)	0,584	0,664 (0,153-2,88)
Наддомінантна	0,694	0,831 (0,33-2,092)	0,414	1,498 (0,569-3,942)
Адитивна ¹	0,547	0,737 (0,273-1,992)	0,275	0,554 (0,192-1,6)
	0,524	0,622 (0,145-2,679)	0,578	0,632 (0,126-3,178)

Примітка. Індекс «с» вказує на результати логістичної регресії без урахування поправок; індекс «а» вказує на результати логістичної регресії після урахування поправки на вік.

¹ верхній рядок – результати порівняння Tt з TT, нижній рядок – результати порівняння tt з TT

ОБГОВОРЕННЯ

Ендокринна система вітаміну D бере участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи метаболізм кісток, модуляцію імунної відповіді, регуляцію клітинної проліферації та диференціювання. Останніми дослідженнями виявлено понад 25 тис. поліморфізмів, які існують у гені рецептора вітаміну D, але їх вплив на функцію білка VDR і сигналізацію в основному невідомий.

Ген VDR знаходиться у 12 хромосомі (12q13.11) і складається з 11 екзонів і 5 промоторних ділянок [10]. Поліморфізм rs731236 локалізований у 9-му екзоні 352 кодони поруч з 3'-UTR ділянкою. Він проявляється у зміні тиміну (T) на цитозин (C), що призводить до утворення ізолейцину у молекулі білка-рецептора. Вважають, що цей поліморфізм

впливає на регуляцію транскрипції гена VDR та стабільність його мРНК [11].

Поліморфізми VDR були ідентифіковані та проаналізовані у різних етнічних групах. Слід зазначити, що для найбільш широко вивчених поліморфізмів VDR були відмічені істотні відмінності між расами та етнічними групами. Різницю у частоті алелів між етнічними групами сьогодні пояснюють як результат еволюційних процесів і популяційних генетичних змін. Можна припустити, що окремі поліморфізми VDR можуть мати однаково функціональну дію в різних етнічних групах. Однак індивідуальні поліморфізми з огляду на їх різницю між етнічними групами можуть корелювати із різною частотою захворювань між такими групами.

Як зазначалось, дані щодо асоціації поліморфних варіантів гена VDR із доброякісними і злоякісними пухлинними захворюваннями в українській популяції відсутні. Тому наше дослідження і було присвячене вивченню ролі rs731236 поліморфізму гена VDR у розвитку ПДДМЗ у пацієнток, що мешкають у Сумському регіоні України.

Нами було показано, що рецесивні гомозиготи t/t мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ порівняно з домінантними гомозиготами T/T. Було виявлено, що такий зв'язок існує у групі осіб молодших за 40 років з нормальним індексом маси тіла, тоді як у групі пацієнток віком старше 40 років та у групі з підвищеним ІМТ цей зв'язок відсутній. Даний факт свідчить про те, що у цій групі пацієнток саме досліджений генетичний фактор асоційований із розвитком захворювання.

Результати більшості досліджень вказують, що на асоціацію поліморфізмів генів VDR з ризиком РМЗ впливають такі фактори як раса пацієнта, дієта, спосіб життя та навколишнє середовище, що потребує майбутніх досліджень з урахуванням цих факторів [12].

P. Gnagnarella et al. у своєму метааналізі на основі 176 досліджень повідомили про значний зв'язок rs731236 та інших поліморфізмів гена VDR із раком простати, молочної залози, колоректальним раком і раком шкіри [7]. Автори зазначили існування відмінностей зв'язку залежно від етнічної приналежності пацієнтів. Показана асоціація rs731236 поліморфних варіантів гена VDR із ризиком розвитку синдрому полікістозних яєчників (the polycystic ovary syndrome) у єгипетській популяції [8] та раку молочної залози у пакистанських жінок [9]. Дослідження L. Perna et al. вказують на значну прогностичну цінність rs731236 поліморфізму у німецьких пацієнтів із раком молочної залози [13]. Автори стверджують, що наявність алелю t у генотипі пацієнта збільшує ризик смертності від раку молочної залози. Схожі результати отримані і в роботах H. M. El-Shorbagy et al. [14] для єгипетських жінок. Однак, у ефіопських пацієнток не спостерігалось достовірного збільшення ризику раку молочної залози з генотипом t/t [15]. Вивчена роль rs731236 поліморфізму у розвитку меланоми у колумбійській популяції [16]. Виявлений зв'язок rs731236 з виживаністю при недрібноклітинному раку легенів (non-small-cell lung cancer) у іспанських пацієнтів [17].

У контексті лікування раку молочної залози

було виявлено, що rs731236 модифікує терапевтичний ефект вітаміну D₃. Наявність генотипу t/t сприяє кращій чутливості та відповіді на проведену фармакотерапію кальцитріолом, що збільшує цінність поліморфізму в якості прогностичного фактора у хворих на рак молочної залози [18].

Щодо української популяції, то було виявлено прогностичне значення поліморфізмів rs2228570 та rs1544410 у розвитку раку молочної залози у жінок. Дані досліджень щодо поліморфізмів rs7975232 та rs731236 як факторів ризику мають суперечливі та неоднозначні результати. Було доведено вплив генотипів b/b, a/a, t/t за rs1544410, rs7975232 та rs731236 на чутливість пацієнтів до лікування, що вказує на важливість їх визначення у оцінці прогнозу хворих [11].

Слід зазначити, що в українській популяції активно вивчається роль поліморфізмів гена VDR у розвитку непухлинних захворювань. Встановлено, що поліморфізми гена VDR можуть бути факторами ризику псоріазу [19] та генералізованого пародонтиту [20]. Проводяться дослідження по вивченню ризику гіперкоагуляції у пацієнтів з ішемічним атеротромботичним інсультом, що мають різні генотипи за rs2228570, rs1544410, rs7975232, rs731236 поліморфізмами гена VDR [21].

Отже, rs731236 поліморфізм гена VDR є важливим маркером у розвитку ПДДМЗ у українських жінок. Дослідження інших поліморфізмів, зокрема rs1544410 та rs7975232, надасть можливість виявити гаплотипи, що мають зв'язок із розвитком як ПДДМЗ так і РМЗ.

ВИСНОВКИ

1. У Сумському регіоні України мінорний алель t за rs731236-поліморфізмом гена VDR у жінок з ПДДМЗ зустрічається достовірно частіше, ніж у жінок без ПДДМЗ (P = 0,028).

2. Рецесивні гомозиготи (t/t) за rs731236-поліморфізмом гена VDR мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ порівняно з домінантними гомозиготами T/T (P = 0,025).

3. Пацієнтки віком до 40 років з генотипом t/t мають вищий ризик розвитку ПДДМЗ у порівнянні з жінками з генотипом T/T (P = 0,025).

4. Особи з нормальним ІМТ, які мають у своєму генотипі мінорний алель t мають більший ризик розвитку ПДДМЗ (P = 0,042 для домінантної, P = 0,028 для рецесивної, P = 0,007 для адитивної моделі наслідування).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідити асоціацію інших поліморфізмів VDR у розвитку ПДДМЗ для гаплотипного аналізу з метою прогнозування ризику виникнення захворювання.

ВКЛАД АВТОРІВ

Гарбузова В. Ю.: критичний огляд; остаточне затвердження статті.

Кириченко М. О.: збір та аналіз даних; написання статті.

Лукавенко І. М.: концепція роботи та дизайн дослідження; остаточне затвердження статті.

Обухова О. А.: статистичний аналіз. написання статті.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

This research has been performed with the financial support provided by the Ministry of Education and Science of Ukraine: Grant №0123U101850.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Miklashevska OA. [Endometriosis-associated breast dysplasia features of diagnosis and treatment]. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2(12),2022. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13048>.
- Potapov VA. [Multitargetnii podkhod k lecheniyu fibrozno-kistoznoi mastopatii i profilaktike raka molochnoi zhelezi]. *Health of woman*. 2016;1(107):18-29; Режим доступа: https://med-expert.com.ua/journals/en/publishing-activity-en/zdorove-zhenshchiny-publishing-activity-en/health-of-woman-wh %e2%84%9601_2016/#dflipe-df_3299/18/
- Kruk O. The problem of combined diseases in the reproductive system of the women. *Rep. of Vinnytsia Nation. Med. Univ*. 2019; 23(4):733-9. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23\(4\)-30](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-30).
- Lukavenko IM, Kolnoguz AV, Levchenko ZM, Harbuzova VY. Positive association between SRA1 rs801460 variant and proliferative type of benign breast disease with atypia in Ukrainian females. *Exp Oncol* [Internet]. 2021 Dec [cited 2024 Apr 7];43(4):341-5. Retrieved from: <https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2021-4-5> <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-4.16852>
- Sun J, Zhang YG. Vitamin D Receptor Influences Intestinal Barriers in Health and Disease. *Cells*. 2022 Mar 27;11(7):1129. <https://doi.org/10.3390/cells11071129>. PMID: 35406694; PMCID: PMC8997406.
- Höbaus J, Thiem U, Hummel DM, Kallay E. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anticancer Agents Med Chem* [Internet]. 2013;13(1):20-35. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826118/>
- Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. In: Reichrath J, editor. Sunlight, vitamin D and skin cancer [Internet]. *Springer, Cham*; 2020 [cited 2024 Apr 8]. p. 53-114. Retrieved from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-46227-7_4 https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_4
- Albahlol IA, Neamatallah M, Serria MS, El-Gilany AH, Setate YA, Alkasaby NM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome susceptibility. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):108. Retrieved from: <https://bmcmmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12920-023-01541-8#citeas> <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01541-8>
- Shaikh F, Alamgir M, Ahmed S. Hormonal and genetic risk factors for breast cancer in a subset of the Karachi population. *J Taibah Univ Med Sci* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Apr 12];17(4):694-700. Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658361222000257?via%3Dihub#sec4> <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.12.006>
- Taymans SE, Pack S, Pak E, Orban Z, Barsony J, Zhuang Z, et al. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J Bone Miner Res* [Internet]. 1999 Jul [cited 2024 Apr 20];14(7):1163-6. Retrieved from: <https://academic.oup.com/jbmr/article/14/7/1163/7514761?login=true> <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1163>

11. Sukhan DS, Liudkevych HP, Botanevych YO, Lysytska YV, Haidukov NV, Melnyk VA, Velykotskyi TM. [Influence of VDR gene polymorphisms on the development and course of breast cancer]. *Rep Vinnytsia National Med Univ* [Internet]. 2021 Nov 30 [cited 2024 Apr 19];25(4):663-7. Режим доступу: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/943> [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-27](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-27)
12. Matini AH, Jafarian-Dehkordi N, Bahmani B, Sharifi M, Jahantigh D, Mazoochi T. Association of ApaI and TaqI polymorphisms in VDR Gene with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Apr 22];21(9):2667-72. Retrieved from: https://journal.waocp.org/article_89270.html <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.9.2667>
13. Perna L, Butterbach K, Haug U, Schöttker B, Müller H, Arndt V, et al. Vitamin D receptor genotype rs731236 (Taq1) and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2013 Mar 10 [cited 2024 Apr 17];22(3):437-42. Retrieved from: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/22/3/437/69810/Vitamin-D-Receptor-Genotype-rs731236-TaqI-and> <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0970-T>
14. El-Shorbagy HM, Mahmoud NH, Sabet S. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk in an Egyptian population. *Tumour Biol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2024 Apr 25];39(10):1010428317727738. Retrieved from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317727738> <https://doi.org/10.1177/1010428317727738>
15. Ahmed JH, Makonnen E, Fotoohi A, Yimer G, Seifu D, Assefa M, et al. Vitamin D Status and Association of VDR Genetic Polymorphism to Risk of Breast Cancer in Ethiopia. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2024 Apr 22];11(2):289. Retrieved from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/2/289> <https://doi.org/10.3390/nu11020289>
16. Aristizabal-Pachon AF, Gonzalez-Giraldo Y, Garcia AY, Suarez DX, Rodriguez A, Gonzalez-Santos J. Association between VDR Gene Polymorphisms and Melanoma Susceptibility in a Colombian Population. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 18];23(1):79-85. Retrieved from: https://journal.waocp.org/article_89923.html <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.1.79>
17. Pineda Lancheros LE, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, Gálvez Navas JM, Martínez Martínez F, Ramírez Tortosa MDC, et al. Impact of Genetic Polymorphisms on the Metabolic Pathway of Vitamin D and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer. *Nutrients* [Internet]. 2021 Oct 25 [cited 2024 Apr 26];13(11):3783. Retrieved from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/3783> <https://doi.org/10.3390/nu13113783>
18. Kazemian E, Akbari ME, Moradi N, Gharibzadeh S, Mondul AM, Jamshidi-Naeini Y, et al. Vitamin D Receptor Genetic Variation and Cancer Biomarkers among Breast Cancer Patients Supplemented with Vitamin D3: A Single-Arm Non-Randomized Before and After Trial. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 4 [cited 2024 Apr 24];11(6):1264. Retrieved from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/6/1264> <https://doi.org/10.3390/nu11061264>
19. Murzina EO, Rossokha ZI. Polymorphic variants of the VDR gene in children with psoriasis. *Dermatol Venerol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 26];3(89):8-15. Режим доступу: <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-3-8-15>
20. Fomenko IG, Harbuzova VY, Obukhova OA, Pohmura VV, Plakhtienko IA, Piven SN. The association of apai-polymorphism of vitamin D receptor gene (VDR) with development of generalized parodontitis in Ukrainian population. *Wiad Lek* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 28];72(7):1253-7. Retrieved from: https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/80826/1/Fomenko_VDR.pdf
21. Obukhova OA, Harbuzova VY, Zavadzka MM, Levchenko ZM, Biesiedina AA, Harbuzova YA, et al. Analysis of the blood hypercoagulation risk in patients with ischemic atherothrombotic stroke depending of the VDR gene polymorphisms. *Pol Merkur Lekarski* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 26];51(4):334-8. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756452/> <https://doi.org/10.36740/Merkur202304106>

Received 15.05.2024

Accepted 17.07.2024

Одержано 15.05.2024

Затверджено до друку 17.07.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гарбузова Вікторія Юріївна, завідувач кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, м. Суми, Україна
v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua

Кириченко Микола Олександрович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фіззіатрії Сумського державного університету, м. Суми, Україна
m.kyrychenko@med.sumdu.edu.ua

Лукавенко Іван Михайлович, доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Сумського державного університету, м. Суми, Україна
i.lukavenko@med.sumdu.edu.ua

Обухова Ольга Анатоліївна, доцент кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету, м. Суми, Україна
o.obukhova@med.sumdu.edu.ua