

**ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С  
УРОВНЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ВИТАМИНА D  
ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ ФОК1 ГЕНА VDR**

**Научный руководитель – Кравцова, Гарифуллова Ольга, Юлия  
Александровна, Владимировна**

***Лангенбах Лиана Агзамовна***

*Аспирант*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной  
медицины и биологии, Казань, Россия

*E-mail: liana-davl@mail.ru*

**Актуальность:** Доброкачественные заболевания молочной железы (ДЗМЖ), такие как фиброзно-кистозная мастопатия (диффузная форма мастопатии, ДФМ) и фиброаденома (ФА), занимают лидирующее место в структуре заболеваний молочных желез. Установлено, что у женщин с ФКМ отмечается повышенный риск развития рака молочной железы (РМЖ), а сочетание мастопатии и рака, по данным гистологических исследований, составляет около 46%.

В течение последних нескольких лет, особое значение в развитии РМЖ уделяется роли витамина D (VD), дефицит которого является доказанным фактором риска для многих злокачественных заболеваний. При этом противораковый эффект VD связывают, в первую очередь, с подавлением пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Между тем, данные о влиянии дефицита VD на риск развития ДЗМЖ отсутствуют.

Полиморфизм гена *VDR*, кодирующего ядерный рецептор VD, рассматривается как одна из причин тканевого дефицита витамина D, однако не исключается и влияние полиморфизма на уровень циркулирующей формы витамина D.

**Цель:** провести анализ ассоциации полиморфизма *FokI* (rs2228570) гена *VDR* с риском развития доброкачественных заболеваний молочной железы и оценить его влияние на уровень циркулирующей формы витамина D при разных клинических формах ДЗМЖ.

**Материалы и методы:** Материалом для генотипирования служили образцы ДНК, полученные из клеток лейкоцитов периферической крови у 216 женщин, не состоящих в биологическом родстве: 81 пациентки с диагнозом ДФМ, 35 - с ФА и 100 женщин из группы сравнения без признаков заболеваний молочной железы. Диагноз устанавливался на основании физикального осмотра, ультразвукового исследования молочных желез и цифровой маммографии, подтверждался данными пункционной биопсии и результатами гистологического исследования тканей, полученных в результате секторальной резекции молочной железы. Генотипирование проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan зондов (ООО «СибДНК», г. Новосибирск). Уровень циркулирующей формы VD в сыворотке крови оценивали методом ИФА (Abbott Laboratories). Обработку полученных результатов проводили в статистической среде R в программе RStudio.

**Результаты:** Исходное содержания VD (нг/мл) у пациенток с ДЗМЖ оказалось достоверно ниже, чем у здоровых женщин ( $20,61 \pm 0,71$  и  $29,8 \pm 0,97$  соответственно) вне зависимости от возраста обследуемых. При этом, низкая обеспеченность VD ( $< 20$  нг/мл) выявлена для 88% больных с ДЗМЖ и 64% здоровых женщин, однако степень недостаточности в этих группах различна: ДЗМЖ сопровождаются глубоким дефицитом VD, который встречается у каждой второй пациентки.

При анализе ассоциации исследуемого полиморфного локуса с риском развития ДЗМЖ, значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между исследованными группами обнаружено не было, при этом во всех группах соблюдалось соответствие равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Тем не менее, при анализе ассоциации генотипов исследованного локуса с уровнем VD, показано, что только у пациенток с ДФМ данный полиморфизм оказывает достоверное влияние на обеспеченность VD, а у пациенток с ФА и здоровых женщин полиморфизм *FokI* гена *VDR* не оказывал значимого влияния на уровень циркулирующей формы VD.

Исследуемый полиморфизм характеризуется заменой Т на С в первом кодоне первого экзона, приводящей к замене метионина на треонин (Met1Thr), что, в свою очередь, приводит к созданию альтернативного сайта инициации трансляции. При этом, альтернативный транскрипт с меньшей длиной, образующийся в результате замены Т на С, по данным ряда исследований, обладает более высоким сродством к транскрипционному фактору TFIIВ, что, в свою очередь, оказывает влияние на экспрессию витамин Д-зависимых генов.

Применение теста Тьюки с целью оценки достоверности различий в обследованных группах показало, что гомозиготные по аллелю Т пациентки с ДФМ характеризуются достоверно более низким уровнем VD: медиана 17,2 нг/мл (1<sup>st</sup> Qu - 13,5 нг/мл, 3<sup>rd</sup> Qu - 18,8 нг/мл,  $p=0,04$ ) по сравнению с генотипом СС (медиана 20,1 нг/мл, 1<sup>st</sup> Qu - 16,5 нг/мл, 3<sup>rd</sup> Qu - 25,2 нг/мл). При этом, средняя величина отличий составила -3,64 нг/мл (95% ДИ для уровня различий -7,24 - -0,04 нг/мл). Пациентки с гетерозиготным генотипом СТ характеризуются тенденцией к более низкому уровню VD по сравнению с гомозиготами СС (медиана 17,6 нг/мл, 1<sup>st</sup> Qu - 13,1 нг/мл, 3<sup>rd</sup> Qu - 20,1 нг/мл,  $p=0,069$ ).

**Выводы:** Полиморфизм *FokI* гена *VDR* оказывает влияние на уровень циркулирующей формы витамина D у пациенток с ДФМ и может являться одним из звеньев патогенеза, повышающим индивидуальный риск развития рака молочной железы.

Однако, отсутствие различий в уровне циркулирующей формы VD у пациенток с фиброаденомами в зависимости от генотипов исследованного полиморфизма позволяет предполагать иные механизмы развития дефицита витамина Д у таких пациентов, что требует дальнейшего исследования.