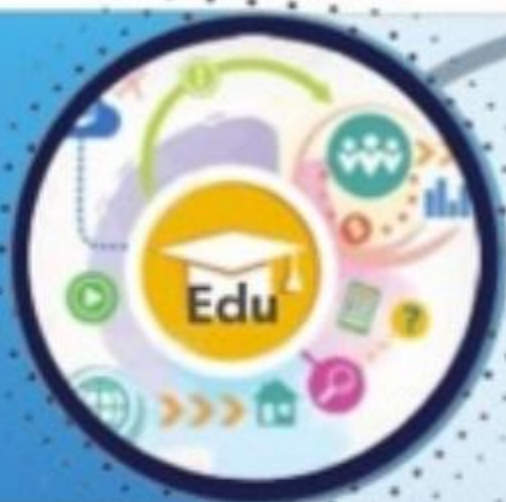




TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100 TMA
ANNIVERSARY



Journal of Educational and Scientific Medicine



Issue 5 | 2025



OAK.UZ

Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF RS1544410 POLYMORPHISM OF THE VDR GENE IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC SYNDROME AMONG PUBERTAL GIRLS WITH DIFFERENT BODY WEIGHTS

Egamberdiyeva Dilnoza Azizjanovna, 0009-0002-4046-7687, +998914787337, Andijan State Medical Institute, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Training and Retraining of Doctors, applicant.

Yakubova Oltinoy Abduganiyevna, 0000-0003-1316-1359, +998916102299, Andijan State Medical Institute, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Training and Retraining of Doctors, Doctor of Medical Sciences, Professor.

Objective: To assess the influence of allelic and genotypic variants of the BsmI polymorphism (rs1544410) in the VDR gene on the development of metabolic syndrome among pubertal girls with different body weights.

Materials and Methods: The study analyzed the DNA of patients isolated from peripheral blood samples. Molecular-genetic research was conducted in the Laboratory of Molecular Genetics, Cytogenetics, and FISH at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Hematology. Statistical calculations were performed using the "OpenEpi 2009, Version 9.3" software package.

Results: A comparative analysis of the distribution of allelic and genotypic variants of the A/G polymorphism in the VDR gene revealed a significant positive association between the G/G genotype and menstrual dysfunction in pubertal girls with metabolic syndrome. The G/G genotype was found to be more than 3 times more frequent in the study groups of pubertal girls with menstrual dysfunction, regardless of body weight ($\chi^2=4.547$; $p=0.037$; $RR=3.188$; $95\%CI:0.704-14.438$; $OR=3.796$; $95\%CI:1.144-12.937$).

Keywords: A/G polymorphism, BsmI, VDR gene, rs1544410, metabolic syndrome, excess body weight, obesity, molecular-genetic analysis.

Анализ ассоциации полиморфизма rs1544410 гена VDR в развитии метаболического синдрома среди девушек пубертатного возраста с различной массой тела

Эгамбердиева Дилноза Азизжановна, 0009-0002-4046-7687, +998914787337, Андижанский Государственный медицинский институт, кафедра Акушерство и гинекологии, факультет усовершенствования и переподготовки врачей, соискатель.

Якубова Олтиной Абдуғаниевна, 0000-0003-1316-1359, +998916102299, Андижанский Государственный медицинский институт, кафедра Акушерство и гинекологии, факультет усовершенствования и переподготовки врачей, д.м.н., профессор.

Цель: Оценить влияние аллельных и генотипических вариантов полиморфизма BsmI (rs1544410) гена VDR на развитие метаболического синдрома среди девушек пубертатного возраста с различной массой тела

Материалы и методы: Объектом исследования служила ДНК пациентов, выделенная из периферической крови больных. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH РСНПМЦГ. Статистические расчеты проводили с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 9.3».

Результаты: При сравнительном анализе распределения частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G гена VDR установлена значимая положительная ассоциация между генотипом G/G и нарушениями менструальной функции у девочек пубертатного возраста с метаболическим синдромом. Генотип G/G более чем в 3 раза чаще встречался в исследуемых группах у девушек пубертатного возраста с нарушением менструальной функции независимо от массы тела ($\chi^2=4,547$; $p=0,037$; $RR=3,188$; $95\%CI:0,704-14,438$; $OR=3,796$; $95\%CI:1,144-12,937$).

Ключевые слова: полиморфизм A/G, BsmI, VDR ген, rs1544410, метаболический синдром, избыточная масса тела, ожирение, молекулярно-генетический анализ.

Turli tana vazniga ega balog'at yoshidagi qizlar o'rtasida metabolic

sindromning rivojlanishida VDR genining rs1544410 polimorfizmi assotsiatsiyasini tahlil qilish.

Egamberdiyeva Dilnoza Azizjanovna, 0009-0002-4046-7687, +998914787337, Andijon davlat tibbiyot instituti, Vrachlarni takomillashtirish va qayta tayyorlash fakulteti, Akusherlik va ginekologiya kafedrası, izlanuvchi.

Yakubova Oltinoy Abduganiyevna, 0000-0003-1316-1359, +998916102299, Andijon Davlat Tibbiyot instituti “Akusherlik va ginekologiya” kafedrası “Vrachlar malakasini oshirish va qayta tayyorlash” fakulteti, tibbiyot fanlari doktori, professor.

Maqsad: VDR geni BsmI polimorfizmining (rs1544410) allelik va genotipik variantlarining pubertal yoshdagi turli tana og'irligiga ega qizlar orasida metabolik sindromning rivojlanishiga ta'sirini baholash.

Materiallar va metodlar: Tadqiqotda bemorlarning periferik qonidan ajratilgan DNK namunalaridan foydalanildi. Molekulyar-genetik tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi molekulyar-genetik laboratoriyasida amalga oshirildi. Statistik tahlil “OpenEpi 2009, Version 9.3” dasturiy ta'minoti yordamida olib borildi.

Natijalar: VDR genining A/G polimorfizmi allelik va genotipik variantlarining taqsimotini solishtirish natijasida G/G genotipi va menstruatsiya funksiyasining buzilishi o'rtasida sezilarli ijobiy bog'liqlik aniqlandi. G/G genotipi, tana og'irligiga qarab, pubertal yoshdagi menstruatsiya funksiyasi buzilgan qizlar guruhida 3 martadan ko'proq uchragan ($\chi^2=4,547$; $p=0,037$; $RR=3,188$; $95\%CI:0,704-14,438$; $OR=3,796$; $95\%CI:1,144-12,937$).

Kalit so'zlar: A/G polimorfizmi, BsmI, VDR geni, rs1544410, metabolik sindrom, ortiqcha vazn, semizlik, molekulyar-genetik tahlil.

Введение. Общеизвестно, что накопление избыточного жира в организме способствует повышению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, хронических обструктивных заболеваний легких, рак легких и диабет [1, 2]. Во всем мире в 2016 году более 1,9 миллиарда людей старше восемнадцати лет имели избыточный вес, из них более 30% страдали ожирением [3]. Жировая ткань играет ключевую роль в поддержании энергетического баланса и гомеостаза глюкозы и является важным местом для хранения витамина D [4]. Из-за своей многофункциональной роли витамин D связан с многими вышеупомянутыми заболеваниями, а в последнее время также и с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 [5, 6, 7].

В последние годы наблюдается возрастающий интерес к изучению влияния витамина D на репродуктивное здоровье женщин. Витамин D и его рецептор (VDR) играют ключевую роль в регуляции половых гормонов и функционировании репродуктивной системы, включая регуляцию овуляции и менструального цикла [8]. Нарушения менструации, такие как аменорея, олигоменорея

и нерегулярные циклы, могут быть связаны с дефицитом витамина D и изменениями в работе рецептора витамина D.

Ген VDR (Vitamin D Receptor) расположен на хромосоме 12 (12q13.11). Он состоит из 11 экзонов и кодирует белок, который функционирует как рецептор для витамина D, регулируя выражение генов, связанных с метаболизмом кальция и другими физиологическими процессами [9]. Основными полиморфизмами гена рецептора витамина D (VDR) являются ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570) и TaqI (rs731236). Исследования показывают, что генетические вариации в гене VDR могут способствовать развитию таких расстройств, как синдром поликистоза яичников (СПКЯ), который часто сопровождается нерегулярными менструациями. В связи с этим изучение полиморфизма BsmI становится актуальным для понимания генетических факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщин. Полиморфизм BsmI (rs1544410) расположен в интроне 8 и связан с уровнем экспрессии гена и может оказывать влияние на чувствительность к витамину D.

Учитывая значительную роль в регуляции менструального цикла полиморфизма A/G гена VDR, нами был проведен анализ частоты распределения аллельных и генотипических вариантов данного локуса в когорте пациентов с метаболическим синдромом и контрольной выборке узбекской популяции.

Цель исследования: Оценить влияние аллельных и генотипических вариантов полиморфизма BsmI (rs1544410) гена VDR на развитие метаболического синдрома среди девушек пубертатного возраста с различной массой тела.

Материалы и методы: В исследование включены 100 девушек пубертатного периода в возрасте 10-18 лет, с нарушением менструальной функции, обследованных в эндокринологическом диспансере Андижанской области. Объектом исследования послужила ДНК пациентов, выделенная из периферической крови больных. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории молекулярной генетики, цитогенетики и FISH РСНПМЦГ. Статистические расчеты проводили с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi 2009, Version 9.3».

Результаты исследования. Анализ распределения генотипических вариантов полиморфизма A/G гена VDR в изученном когорте пациентов с метаболическим синдромом и группе контроля показал, что для данного локуса A/G эмпирическое-фактическое распределение генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Эти данные свидетельствуют о репрезентативности исследуемых когорт пациентов и контроля для дальнейшего исследования. Статистический анализ показывает, что различия в распределении генотипов между основной и контрольной группами являются статистически значимыми ($\chi^2 = 0,634$, $df = 1$).

Анализ ассоциаций был проведен при помощи сравнения двух выборок по модели «case-control». В результате наших исследований частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов с метаболическим синдромом и контрольной выборке (таблица 1, 2), аллель А незначимо преобладала в контрольной группе, ее частота составила 72.1% против 67.22% ($\chi^2 = 1,026$; $p = 0,316$; $RR = 0,932$; 95%CI: 0,613-1,418; $OR = 0,791$; 95%CI: 0,503-1,245), а аллель G незначимо преобладала в группе пациентов, частота ее составила 32.78% против 27.9%, соответственно ($\chi^2 = 1,026$; $p = 0,316$; $RR = 1,073$; 95%CI: 0,67-1,717; $OR = 1,264$; 95%CI: 0,803-1,989). В целом, нет значимых различий между частотами аллелей, несмотря на то, что относительный риск и отношение шансов указывают на небольшое увеличение риска.

Таблица 1.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в группах пациентов с метаболическим синдромом и контроля

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа n=90	121	67.22	59	32.78	41	45.56	39	43.33	10	11.1
Группа с нормальным весом тела n=23	29	63.0	17	37.0	11	47.8	7	30.4	5	21.7
Группа с избыточным весом тела n=17	22	64.7	12	35.3	6	35.3	10	58.8	1	5.9
Группа с ожирением n= 50	70	70.0	30	30.0	24	48.0	22	44.0	4	8.0
Контр. группа n= 88	127	72.1	49	27.9	45	51.1	37	42.0	6	6.8

Частота распределения генотипических вариантов A/A, A/G и G/G в основной группе пациентов и контрольной выборке составили: 45.56% и 43.33% и 11.1% против 51.1%, 42.0% и 6.8%, соответственно (табл. 1 и 2). По отношению к основной группе генотип A/A незначимо преобладал в контрольной группе (51.1% против 45.56%, соответственно; $\chi^2=0,555$; $p=0,468$; $RR=0,891$; 95%CI:0,502-1,581; $OR=0,8$; 95%CI:0,445-1,439). Гетерозиготный генотип A/G недостоверно чаще встречался среди пациентов, чем в контрольной группе (43.33% против 42.0%, соответственно $\chi^2=0,03$; $p=0,871$; $RR=1,031$; 95%CI: 0,581-1,829; $OR=1,054$; 95%CI:0,581-1,911). Выявлена незначимая тенденция к повышению доли гомозиготного генотипа G/G в группе пациентов по сравнению с контрольной группой (11.1% против 6.8%, соответственно $\chi^2=1,002$; $p=0,323$; $RR=1,63$; 95%CI:0,729-3,643; $OR=1,708$; 95%CI: 0,599-4,872).

Таблица 2.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в группах пациентов с метаболическим синдромом и в группе контроля

Алле ли и генот ипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	121	67,22	127	72,16	1,026	0,316	0,932	0,613-1,418	0,791	0,503-1,245

G	59	32,78	49	27,84	1,026	0,316	1,073	0,67-1,717	1,264	0,803-1,989
A /A	41	45,56	45	51,14	0,555	0,468	0,891	0,502-1,581	0,8	0,445-1,439
A /G	39	43,33	37	42,05	0,03	0,871	1,031	0,581-1,829	1,054	0,581-1,911
G /G	10	11,11	6	6,82	1,002	0,323	1,63	0,729-3,643	1,708	0,599-4,872

При исследовании частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в группе пациентов с нормальным весом тела и контрольной выборке (таблица 1, 3), аллель А незначимо преобладала в контрольной группе, с частотой 72.16% против 63.04% ($\chi^2=1,451$; $p=0,234$; $RR=0,874$; 95%CI:0,312-2,445; $OR=0,6$; 95%CI:0,333-1,3), аллель G незначимо преобладала в группе пациентов по сравнению с группой контроля (36.96% против 27.84%, соответственно; $\chi^2=1,451$; $p=0,234$; $RR=1,145$; 95%CI:0,836-1,569; $OR=1,519$; 95%CI:0,769-2,999).

Таблица 3.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в группах пациентов с нормальным весом и в группе контроля

Алле ли и генот ипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Группа с нормальн ым весом тела		Контрольна я группа							
	n	%	n	%						
A	2	63,04	127	72,16	1,451	0,234	0,874	0,312-2,445	0,658	0,333-1,3
G	1	36,96	49	27,84	1,451	0,234	1,145	0,836-1,569	1,519	0,769-2,999
A /A	1	47,83	45	51,14	0,08	0,781	0,935	0,224-3,899	0,876	0,35-2,192
A /G	7	30,43	37	42,05	1,027	0,315	0,724	0,15-3,49	0,603	0,227-1,604
G /G	5	21,74	6	6,82	4,547	0,037	3,188	0,704-14,438	3,796	1,114-12,937

Частота распределения генотипов A/A, A/G и G/G в группе пациентов нормальным весом и в группе контроля составили: 47.83%, 30.43% и 21.74% против 51.14%, 42.05% и 6.82%, соответственно. Гомозиготный генотип A/A недостоверно чаще встречался в контрольной группе по отношению к группе с нормальным весом тела (51.14% против 47.83%, соответственно; $\chi^2=0,08$; $p=0,781$; $RR=0,935$; 95%CI:0,224-3,899; $OR=0,876$; 95%CI:0,35-2,192). Гетерозиготный генотип C/G также незначимо чаще встречался в контрольной группе по отношению к группе с нормальным весом тела (42.05% против 30.43%, соответственно $\chi^2=1,027$; $p=0,315$; $RR=0,724$; 95%CI:0,15-3,49; $OR=0,603$; 95%CI:0,227-1,604). Однако значение генотипа G/G было статистически значимо выше в группе пациентов с нормальным весом по отношению к группе контроля (21.74% против 6.82%,

соответственно $\chi^2=4,547$; $p=0,037$; $RR=3,188$; $95\%CI:0,704-14,438$; $OR=3,796$; $95\%CI:1,144-12,937$). (табл. 3, рис.1). Эти результаты указывают на то, что генотип G/G встречался более чем на 3 раза чаще в группе пациентов с нормальным весом тела по сравнению с контрольной группой.

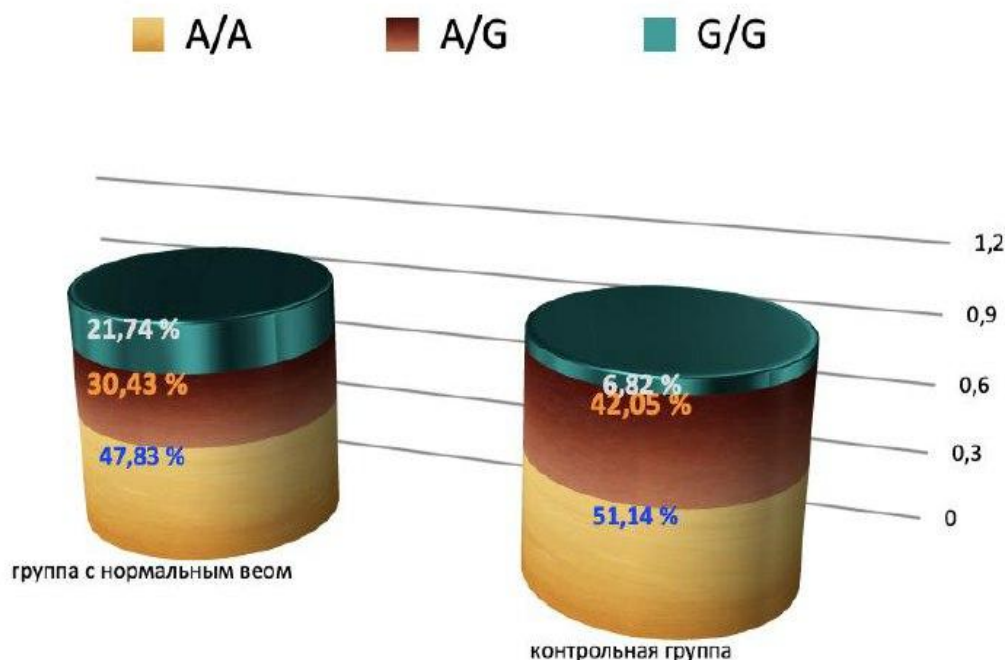


Рисунок 1. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в группах пациентов с нормальным весом и в группе контроля

Таблица 4.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в группах пациентов с избыточным весом тела и в группе контроля

Алле ли и гено типы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Группа с избыточ ным		Контрольна я группа							
	n	%	n	%						
A	22	64,71	127	72,16	0,768	0,399	0,897	0,257-3,127	0,707	0,326-1,535
G	12	35,29	49	27,84	0,768	0,399	1,115	0,846-1,47	1,414	0,652-3,069
A /A	6	35,29	45	51,14	1,431	0,237	0,69	0,114-4,171	0,521	0,179-1,516
A /G	10	58,82	37	42,05	1,622	0,204	1,399	0,246-7,941	1,969	0,694-5,586

G /G	1	5,88	6	6,82	0,02	0,891	0,863	0,022-33,636	0,854	0,096-7,61
------	---	------	---	------	------	-------	-------	--------------	-------	------------

При исследовании частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR в группах пациентов с избыточным весом тела и в группе контроля, аллель А незначимо преобладала в контрольной группе, а ее частота составила 72.16% против 64.71% ($\chi^2=0,768$; $p=0,399$; $RR=0,897$; $95\%CI:0,257-3,127$; $OR=0,707$; $95\%CI:0,326-1,535$), а аллель G незначимо преобладала в подгруппе пациентов с избыточным весом тела, ее частота составила 35.29% против 27.84%, соответственно ($\chi^2=0,768$; $p=0,399$; $RR=1,115$; $95\%CI:0,846-1,47$; $OR=1,414$; $95\%CI:0,652-3,069$) (табл. 4).

Частота распределения гомо и гетерозиготного генотипов A/A, A/G и G/G в подгруппе пациентов с избыточным весом тела и в группе контроля составили 35.29%, 58.82% и 5.88% против 51.14%, 42.05% и 6.82% соответственно. Генотип A/A недостоверно чаще встречался в контрольной группе по отношению к подгруппе пациентов с избыточным массой тела ($\chi^2=1,431$; $p=0,237$; $RR=0,69$; $95\%CI:0,114-4,171$; $OR=0,521$; $95\%CI:0,179-1,516$). Гетерозиготный генотип A/G, наоборот, недостоверно чаще встречался среди пациентов с избыточным массой тела, чем в контрольной группе ($\chi^2=1,622$; $p=0,204$; $RR=1,399$; $95\%CI:0,246-7,941$; $OR=1,969$; $95\%CI:0,694-5,586$). Значение генотипа G/G также было статистически незначимым. (табл. 4).

Таблица 5.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в группах пациентов с ожирением и в группе контроля

Алле ли и гено типы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Группа с ожирени ем		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
A	70	70	127	72,16	0,146	0,702	0,97	0,499-1,884	0,9	0,524-1,545
G	30	30	49	27,84	0,146	0,702	1,031	0,695-1,53	1,11	0,647-1,906
A /A	24	48	45	51,14	0,125	0,727	0,939	0,394-2,238	0,88	0,44-1,769
A /G	22	44	37	42,05	0,05	0,829	1,046	0,437-2,502	1,08	0,538-2,179
G /G	4	8	6	6,82	0,066	0,798	1,173	0,248-5,555	1,18	0,319-4,422

При исследовании частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR в группах пациентов с ожирением и в группе контроля, аллель А незначимо преобладала в контрольной группе, а его частота составила 72.16% против 70% ($\chi^2=0,146$; $p=0,702$; $RR=0,97$; $95\%CI:0,499-1,884$; $OR=0,9$; $95\%CI:0,524-1,545$), а аллель G незначимо преобладал в подгруппе пациентов с ожирением, ее частота составила 30% против 27.84%, соответственно ($\chi^2=0,146$; $p=0,702$; $RR=1,031$; $95\%CI:0,695-1,53$; $OR=1,111$; $95\%CI:0,647-1,906$) (табл. 5).

Частота распределения генотипов A/A, A/G и G/G в подгруппе пациентов с ожирением и в группе контроля составили 48%, 44% и 8% против 51.14%, 42.05% и 6.82% соответственно. Гомозиготный генотип A/A недостоверно чаще встречался в контрольной группе по отношению к группе пациентов с ожирением ($\chi^2=0,125$; $p=0,727$; $RR=0,939$; $95\%CI:0,394-2,238$; $OR=0,882$;

95%CI:0,44-1,769). Гетерозиготный генотип A/G также недостоверно чаще встречался среди пациентов с ожирением, чем в контрольной группе ($\chi^2=0,05$; $p=0,829$; $RR=1,946$; 95%CI:0,437-2,502; $OR=1,083$; 95%CI:0,538-2,179), хотя отношения шансов и рисков указывают на возможные различия, но в целом, данные статистически незначимы. А также, гомозиготный генотип G/G незначимо чаще преобладал в подгруппе пациентов с ожирением с частотой 8% против 6.82% ($\chi^2=0,066$; $p=0,798$; $RR=1,173$; 95%CI:0,248-5,555; $OR=1,188$; 95%CI:0,319-4,422) (табл. 5).

Таблица 6.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в подгруппах пациентов с нормальным и избыточным весом

Аллели и геноти пы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Группа с нормальным весом тела		Группа с избыточным весом тела							
	n	%	n	%						
A	29	63,04	22	64,71	0,023	0,885	0,97	0,455-2,084	0,93	0,364-2,376
G	17	36,96	12	35,29	0,023	0,885	1,02	0,359-2,931	1,07	0,422-2,737
A /A	11	47,83	6	35,29	0,628	0,444	1,35	0,484-3,796	1,68	0,465-6,074
A /G	7	30,43	10	58,82	3,224	0,077	0,51	0,151-1,774	0,30	0,084-1,115
G /G	5	21,74	1	5,88	1,928	0,173	3,69	1,448-9,431	4,44	0,541-36,488

В результате исследования частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в подгруппах пациентов с нормальным и избыточным весом, представленных в таблице 1, 6, аллель A незначимо преобладала в подгруппе пациентов с избыточным весом, ее частота составила 64.71% против 63.04% ($\chi^2=0,023$; $p=0,885$; $RR=0,974$; 95%CI:0,455-2,084; $OR=0,93$; 95%CI:0,364-2,376), а аллель G незначимо преобладала в подгруппе пациентов с нормальным весом, частота ее составила 36.96% против 35.29%, соответственно ($\chi^2=0,023$; $p=0,885$; $RR=1,026$; 95%CI:0,359-2,931; $OR=1,075$; 95%CI:0,422-2,737).

Частота распределения гомозиготного генотипа A/A, гетерозиготного генотипа A/G и гомозиготного генотипа G/G полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в подгруппах пациентов с нормальным и избыточным весом составили: 47.83%, 30.43% и 21.74% против 35.29%, 58.82% и 5.88%. Гомозиготный генотип A/A незначимо чаще встречался в подгруппе пациентов с нормальным весом по отношению к подгруппе пациентов с избыточным весом ($\chi^2=0,628$; $p=0,444$; $RR=1,355$; 95%CI:0,484-3,796; $OR=1,681$; 95%CI:0,465-6,074). Гетерозиготный генотип A/G встречался недостоверно чаще среди пациентов с избыточной массой тела по отношению к подгруппе пациентов с нормальным весом с частотой 58.82% против 30.43% соответственно ($\chi^2=3,224$; $p=0,077$; $RR=0,517$; 95%CI:0,151-1,774; $OR=0,306$; 95%CI:0,084-1,115) (табл. 6). Частота гомозиготного генотипа G/G составила 21.74 против 5.88% со значимым преобладанием в подгруппе пациентов с нормальным весом ($\chi^2=1,928$; $p=0,173$; $RR=3,696$; 95%CI:1,448-9,431; $OR=4,444$; 95%CI:0,541-36,488). Несмотря на статистическую незначимость р-значения, высокие значения оценки шансов и рисков указывают на наличие значимого эффекта.

Таблица 7.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в подгруппах пациентов с нормальным весом и ожирением

Алле ли и генот ипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Группа с нормальн ым весом		Группа с ожирение м							
	n	%	n	%						
A	29	63,04	70	70	0,698	0,421	0,901	0,346-2,343	0,731	0,35-1,525
G	17	36,96	30	30	0,698	0,421	1,11	0,68-1,811	1,368	0,656-2,853
A /A	11	47,83	24	48	0	0,999	0,996	0,264-3,755	0,993	0-0
A /G	7	30,43	22	44	1,211	0,276	0,692	0,158-3,035	0,557	0,196-1,579
G /G	5	21,74	4	8	2,751	0,098	2,717	0,685-10,785	3,194	0,81-12,598

В результате исследования частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в группе пациентов с нормальным весом тела и с ожирением, представленных в таблице 1, 7, аллель А незначимо преобладала в подгруппе пациентов с ожирением по отношению к подгруппе пациентов с нормальным весом, а частота его составила 70% против 63.04% ($\chi^2=0,698$; $p=0,421$; $RR=0,901$; $95\%CI:0,346-2,343$; $OR=0,731$; $95\%CI:0,35-1,525$), а аллель G незначимо преобладала в подгруппе пациентов с нормальным весом с частотой 36.96% против 30%, соответственно ($\chi^2=0,698$; $p=0,421$; $RR=1,11$; $95\%CI:0,68-1,811$; $OR=1,368$; $95\%CI:0,656-2,853$).

В результате исследования частоты распределения генотипов полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в группе пациентов с нормальным весом тела и с ожирением, частоты генотипов составили 47.83%, 30.43% и 21.74% против 48%, 44% и 8%. Частота генотипа A/A была статистически незначимым ($\chi^2=0$; $p=0,999$; $RR=0,996$; $95\%CI:0,264-3,755$; $OR=0,993$; $95\%CI:0-0$). Гетерозиготный генотип A/G встречался незначимо чаще среди пациентов с ожирением по отношению к подгруппе пациентов с нормальным весом тела (44% против 30.43%, соответственно $\chi^2=1,211$; $p=0,276$; $RR=0,692$; $95\%CI:0,158-3,035$; $OR=0,557$; $95\%CI:0,196-1,579$) (табл. 7). Частота генотипа G/G была выше в подгруппе пациентов с нормальным весом тела по отношению к подгруппе пациентов с ожирением (21.74% против 8%, соответственно $\chi^2=2,751$; $p=0,098$; $RR=2,717$; $95\%CI:0,685-10,785$; $OR=3,194$; $95\%CI:0,81-12,598$). Результаты анализа показывают, что существует некоторый уровень ассоциации между исследуемыми переменными, однако статистическая значимость не была достигнута.

Таблица 8.

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1544410 гена VDR в подгруппе пациентов с избыточной массой тела и в подгруппе пациентов с ожирением

Аллел и и генот ипы	Количество аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95%CI	OR	95%CI
	Группа с избыточн ым весом тела		Группа с ожирение м							
	n	%	n	%						
A	22	64,71	70	70	0,33	0,581	0,924	0,284-3,002	0,786	0,346-1,787
G	12	35,29	30	30	0,33	0,581	1,082	0,699-1,675	1,273	0,559-2,901
A /A	6	35,29	24	48	0,828	0,379	0,735	0,134-4,047	0,591	0,19-1,835
A /G	10	58,82	22	44	1,117	0,292	1,337	0,259-6,915	1,818	0,6-5,508
G /G	1	5,88	4	8	0,082	0,779	0,735	0,021-25,173	0,719	0,075- 6,876

В результате исследования частоты распределения аллелей полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в подгруппе пациентов с избыточным весом тела и с ожирением, представленных в таблице 1, 8, аллель A незначимо преобладала в подгруппе пациентов с ожирением по отношению к подгруппе пациентов с избыточным весом, а частота его составила 70% против 64.71% ($\chi^2=0,33$; $p=0,581$; $RR=0,924$; $95\%CI:0,284-3,002$; $OR=0,786$; $95\%CI:0,346-1,787$), а аллель G незначимо преобладала в подгруппе пациентов с избыточным весом с частотой 35.29% против 30%, соответственно ($\chi^2=0,33$; $p=0,581$; $RR=1,082$; $95\%CI:0,699-1,675$; $OR=1,273$; $95\%CI:0,559-2,901$).

В результате исследования частоты распределения генотипов полиморфизма A/G гена VDR на наличие различий в их распределении в подгруппе пациентов с избыточным весом и в подгруппе с ожирением, частоты генотипов составили 35.29%, 58.82% и 5.88% против 48%, 44% и 8% (табл. 8). Генотип A/A незначимо преобладал в подгруппе пациентов с ожирением ($\chi^2=0,828$; $p=0,379$; $RR=0,735$; $95\%CI:0,134-4,047$; $OR=0,591$; $95\%CI:0,19-1,835$). Частота гетерозиготного генотипа A/G была почти в 2 раза незначимо выше в подгруппе пациентов с избыточным весом по отношению к подгруппе пациентов с ожирением (58,82% против 44%, соответственно $\chi^2=1,117$; $p=0,292$; $RR=1,337$; $95\%CI:0,259-6,915$; $OR=1,818$; $95\%CI:0,6-5,508$). Частота генотипа G/G незначимо преобладала в подгруппе пациентов с ожирением (8% против 5,88%, соответственно $\chi^2=0,082$; $p=0,779$; $RR=2,735$; $95\%CI:0,021-25,173$; $OR=0,719$; $95\%CI:0,075-6,876$).

Обсуждение. В течение многих лет полиморфизмы генов *VDR* были предметом глобальных исследований, которые дали широкий спектр результатов в различных популяциях [10]. Тем не менее, исследования, в которых изучалась связь между вариантами генов, связанными с метаболическими заболеваниями, и статусом витамина D, ограничены, и результаты были противоречивыми, что вызывает некоторые трудности в обсуждении полученных данных [11, 12]. Так, некоторые авторы не обнаружили никакой корреляции между данным полиморфизмом гена *VDR* в развитии метаболического синдрома среди девушек пубертатного возраста с избыточным весом [13,14,15], что противоречит с нашими данными. При этом, полученные нами результаты согласуются с данными авторов, где удалось получить значимую ассоциативную связь между данным полиморфизмом и развитием метаболического синдрома. Двухмерный анализ рандомизации Менделя, проведенный у 42 024 европейцев, показал взаимосвязь между уровнем витамина D и ожирением. В ходе исследования было установлено, что более высокий индекс массы

тела (ИМТ) ведет к более низкому уровню 25(ОН)D в сыворотке крови, при этом снижение концентрации 25(ОН)D в плазме крови на 4,2% наблюдалось при каждом 10% увеличении ИМТ [16]. Недавнее исследование, проведенное на 545 азиатских индийцах, не показало существенной связи между метаболизмом и концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови [11]. Несколько исследований, проведенных в европейских популяциях, не показали никакой связи между генными вариантами белка, связывающего витамин D с риском развития диабета [17, 18], в то время как значительные связи были продемонстрированы в азиатских популяциях [19]. Связь между генетическими вариантами *VDR* и антропометрическими показателями ранее также исследовалась на британском, польском, американском, испанском и саудовском населении. Однако результаты были неубедительными [20, 21]. Отмечается, что исследование с участием 5224 участников британской когорты 1958 года рождения не обнаружило никакой связи между *VDR* SNP и антропометрическими данными [22].

Так, в нашей работе проведенной молекулярно-генетическим методом исследования, при сравнительном анализе распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма A/G гена *VDR* установлена значимая положительная ассоциативная связь между генотипом G/G и нарушениями менструальной функции у девочек пубертатного возраста с метаболическим синдромом. Генотип G/G более чем в 3 раза чаще встречался в исследуемых группах у девушек пубертатного возраста с нарушением менструальной функции независимо от массы тела ($\chi^2=4,547$; $p=0,037$; $RR=3,188$; $95\%CI:0,704-14,438$; $OR=3,796$; $95\%CI:1,144-12,937$). Эта связь зависит от различных показателей уровня витамина D, что свидетельствует о его значимости как маркера для оценки степени развития патологических изменений в репродуктивной системе.

Такие различия в исследованиях могут быть связаны с разным этническим происхождением [23]. Генетические факторы, которые способствуют ожирению, безусловно, более сложны, чем быть полностью объяснены вариациями в одном гене. Кроме того, различные аллели, вызывающие болезнь, преобладают в разных изучаемых популяциях или существуют вариации в степени дисбаланса связи между маркерами и аллелями заболевания [24].

Заключение. Таким образом, результаты проведенных нами исследований подчеркивают важность учета генетических и метаболических факторов при исследовании менструальных нарушений. Учитывая влияние витамина D на репродуктивное здоровье, дальнейшие исследования могут помочь в разработке профилактических и лечебных стратегий для девочек с метаболическим синдромом.

Список использованной литературы.

1. The L Obesity: a growing threat to health in China. *Lancet*. 2014;384:716. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61421-5.
2. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12:1099–1110. doi: 10.1586/14779072.2014.952283.
3. Obesity and overweight. World Health Organization. [<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Accessed 16 Feb 2018].
4. Rosenstreich SJ, Rich C, Volwiler W. Deposition in and release of vitamin D3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. *J Clin Invest*. 1971;50:679–687. doi: 10.1172/JCI106538.
5. Pramono A, Jocken JWE, Adriaens ME, Hjorth MF, Astrup A, Saris WHM, Blaak EE. The association between vitamin D receptor polymorphisms and tissue-specific insulin resistance in human obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Apr;45(4):818-827. doi: 10.1038/s41366-021-00744-2. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33473175.

6. Kuruca N, Atilla A, Kaya MT, Gokmen S, Nursal AF, Kilic O, Kuruoglu T, Temocin F, Guvenc T, Yigit S, Guvenc D. Effect of VDR and TLR2 gene variants on the clinical course of patients with COVID-19 disease. *J Investig Med*. 2024 Dec;72(8):876-882. doi: 10.1177/10815589241270418. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39075671.
7. Isgin-Atici K, Alathari BE, Turan-Demirci B, Sendur SN, Lay I, Ellahi B, Alikasifoglu M, Erbas T, Buyuktuncer Z, Vimalleswaran KS. Interaction between Dietary Fat Intake and Metabolic Genetic Risk Score on 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in a Turkish Adult Population. *Nutrients*. 2022 Jan 17;14(2):382. doi: 10.3390/nu14020382. PMID: 35057563; PMCID: PMC8778439.
8. Sharafi SM, Yazdi M, Goodarzi-Khoigani M, Kelishadi R. Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D and Homeostatic Model of Insulin Resistance Levels in Healthy Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Med Sci*. 2023 Jan;48(1):4-12. doi: 10.30476/ijms.2021.90586.2166. PMID: 36688198; PMCID: PMC9843454.
9. Rashidi F, Ostadsharif M. Association of VDR gene ApaI polymorphism with obesity in Iranian population. *Biomedica*. 2021 Dec 15;41(4):651-659. doi: 10.7705/biomedica.5898. PMID: 34936251; PMCID: PMC8740557.
10. Horst-Sikorska, W., Dytfeld, J., Wawrzyniak, A. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep* 40, 383–390 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2072-3>
11. Alathari B.E., Bodhini D., Jayashri R., Lakshmipriya N., Shanthi Rani C.S., Sudha V., Lovegrove J.A., Anjana R.M., Mohan V., Radha V., et al. A Nutrigenetic Approach to Investigate the Relationship between Metabolic Traits and Vitamin D Status in an Asian Indian Population. *Nutrients*. 2020;12:1357. doi: 10.3390/nu12051357.
12. Alathari B.E., Aji A.S., Ariyasra U., Sari S.R., Tasrif N., Yani F.F., Sudji I.R., Lovegrove J.A., Lipoeto N.I., Vimalleswaran K.S. Interaction between Vitamin D-Related Genetic Risk Score and Carbohydrate Intake on Body Fat Composition: A Study in Southeast Asian Minangkabau Women. *Nutrients*. 2021;13:326. doi: 10.3390/nu13020326.
13. Larsen S.C., Ängquist L., Moldovan M., Huikari V., Sebert S., Cavadino A., Ahluwalia T.S., Skaaby T., Linneberg A., Husemoen L.L., et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Status and Longitudinal Changes in Weight and Waist Circumference: Influence of Genetic Predisposition to Adiposity. *PLoS ONE*. 2016;11:e0153611. doi: 10.1371/journal.pone.0153611.
14. LeBlanc E.S., Rizzo J.H., Pedula K.L., Ensrud K.E., Cauley J., Hochberg M., Hillier T.A. Associations between 25-hydroxyvitamin D and weight gain in elderly women. *J. Womens Health*. 2012;21:1066–1073. doi: 10.1089/jwh.2012.3506.
15. Young K.A., Engelman C.D., Langefeld C.D., Hairston K.G., Haffner S.M., Bryer-Ash M., Norris J.M. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94:3306–3313. doi: 10.1210/jc.2009-0079.
16. Vimalleswaran K.S., Berry D.J., Lu C., Tikkanen E., Pilz S., Hiraki L.T., Cooper J.D., Dastani Z., Li R., Houston D.K. Causal relationship between obesity and vitamin D status: Bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10:e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
17. Lu L., Bennett D.A., Millwood I.Y., Parish S., McCarthy M.I., Mahajan A., Lin X., Bragg F., Guo Y., Holmes M.V., et al. Association of vitamin D with risk of type 2 diabetes: A Mendelian randomisation study in European and Chinese adults. *PLoS Med*. 2018;15:e1002566. doi: 10.1371/journal.pmed.1002566.
18. Huang Y, Qiu N, Wang Y, Ouyang W, Liang M. Gene detection of VDR BsmI locus and its apoproteins, genes and growthpllication in rational drug use in patients with osteoporosis. *Per Med*. 2024;21(4):219-225. doi: 10.1080/17410541.2024.2366152. Epub 2024 Jun 21. PMID: 38904290.
19. Wang G., Li Y., Li L., Yu F., Cui L., Ba Y., Li W., Wang C. Association of the vitamin D binding protein polymorphisms with the risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:e005617. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005617.

20. Correa-Rodríguez M, Carrillo-Ávila JA, Schmidt-RioValle J, González-Jiménez E, Vargas S, Martín J, et al. Genetic association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and obesity-related phenotypes. *Gene*. 2018;640:51–56. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.029.
21. Hajj A, Chedid R, Chouery E, Megarbané A, Gannagé-Yared M-H. Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms, cardiovascular risk factors and adiponectin in a healthy young population. *Pharmacogenomics*. 2016;17:1675–1686. doi: 10.2217/pgs-2016-0045.
22. Vimalaewaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Genetic Investigation of Anthropometric Traits C. Whittaker JC, Power C, et al. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. *Int J Obes*. 2013;37:1399–1406. doi: 10.1038/ijo.2013.6.
23. Jin T, Aikemu A, Zhang M, Geng T, Feng T, Kang L, et al. Genetic polymorphisms analysis of Pharmacogenomic VIP variants in Miao ethnic Group of Southwest China. *Med Sci Monit*. 2015;21:3769–3776. doi: 10.12659/MSM.895191.
24. Isgin-Atici K., Alsulami S., Turan-Demirci B., Surendran S., Sendur S.N., Lay I., Karabulut E., Ellahi B., Lovegrove J.A., Alikasifoglu M., et al. FTO gene–lifestyle interactions on serum adiponectin concentrations and central obesity in a Turkish population. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2021;72:375–385. doi: 10.1080/09637486.2020.1802580.