

Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI)

Вихарева А. А., Сафьяник Е. А., Попов А. А., Изможерова Н. В.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Екатеринбург

Ключевые слова: дефицит витамина D; полиморфизм FokI; полиморфизм A283G (BsmI)

Для цитирования:

Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Попов А.А., Изможерова Н.В. Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(2):28-29. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-2-28-29

Описание пациента. Пациентка N., 71 год. Обратилась в МБУ «ЦГКБ № 6» г. Екатеринбурга с целью диагностики и коррекции соматической патологии. Длительность постменопаузы 19 лет. *Основные жалобы пациентки:* общая слабость, утомляемость. Длительность артериальной гипертензии 9 лет. Длительность СД 2 типа 6 лет. Переломы отрицает. Пациентка принимает периндоприл 2,5, индапамид 0,625 мг, метформин 1500 мг, колекальциферол 2000 МЕ в сутки.

Диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии. Контролируемая АГ. Ожирение I степени (ИМТ — 35,5 кг/м²). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина ≤7,5 %. Риск 3 (высокий). Целевое АД — 130—139/>80 мм рт.ст. Стеатоз печени. ЖКБ: холецистэктомия по поводу ЖКБ от 2016 года. Хронический гастрит, ремиссия. ГЭРБ: дуодено-гастральный рефлюкс. Недостаточность кардии. Секторальная резекция правой молочной железы по поводу ФАМ от 2018 года. Остеоартроз коленных суставов. ФНС 1 ст.

Пациентка занимается ежедневной ходьбой в течение 30 минут. Тест 6-минутной ходьбы составил 400 метров. Тест на вставание со стула — 12 секунд. Учитывая возраст, факторы риска, пациентка направлена на определение 25(ОН)D сыворотки крови, на денситометрию.

По результатам денситометрии, МПК L1-L4 составила 0 SD, МПК проксимального отдела бедренной кости — 0,4 SD. Определение 25(ОН)D методом хемилюминесцентного иммуноанализа составило 10,36 нг/мл, что соответствует дефициту.

Тип вмешательства. Пациентке назначены ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, препараты глюкозамина, диасцеина. Согласно схемам Российской

Ассоциации Эндокринологов 2015 г., рекомендована коррекция колекальциферолом по 7000 МЕ 1 р/сутки в течение 8 недель, с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу колекальциферола (2000 МЕ). Определение 25(ОН)D через 6 месяцев показало недостаточное повышение уровня 25(ОН)D: 24 нг/мл (недостаточный уровень).

Показания к персонализации. Недостижение адекватного уровня 25(ОН)D через 6 месяцев терапии стандартными схемами коррекции дефицита 25(ОН)D.

Тип персонализации. Молекулярно-генетическое исследование биоматериала пациентки (кровь с ЭДТА) с применением полимеразной цепной реакции проводилось в лаборатории «Гемотест» г. Екатеринбурга. Определение полиморфизмов VDR: b/B (BsmI Polymorphism; IVS10+283G>A) (rs1544410) и FokI Polymorphism; Ex4+4T>C (rs2228570).

Изменения после персонализации. Определение полиморфизмов VDR: b/B (BsmI Polymorphism; IVS10+283G>A) (rs1544410): гомозиготный вариант G/G. Согласно данным литературы, вариант A («B» или BsmI-) полиморфизма A283G (BsmI) связан с повышенной экспрессией гена и повышает сывороточный уровень 1,25(ОН)₂D по сравнению с вариантом G («b» или BsmI+) [1]. Показано, что носители аллеля A обладают более высокой чувствительностью к высоким дозам колекальциферола по сравнению с пациентами с вариантом G [2]. Таким образом, у пациентки неблагоприятное сочетание аллелей в отношении чувствительности к витамину D.

FokI Polymorphism; Ex4+4T>C (rs2228570): гетерозиготный вариант T/C. FokI полиморфизм во втором экзоне гена VDR обусловлен заменой тимина на цитозин в первом из двух сайтов инициации транс-

ляции, что приводит к синтезу укороченного на три аминокислоты белка (аллель F). Таким образом трансляция начинается со второго сайта инициации, лежащего на три кодона дальше. При T варианте (аллель f) инициация трансляции начинается с первого кодона. Активность по реализации эффектов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, по некоторым данным, выше у короткой версии белка (аллель F или C, или форма M4), чем у длинной (аллель f или T, или форма M1) [3, 4]. Активность по реализации эффектов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ выше у короткого варианта белка, чем у длинного. Российскими исследователями проведено изучение полиморфизма FokI гена VDR и уровнем кальцидиола крови у жителей Арктического региона на примере Ямало-Ненецкого автономного округа. Анализ результатов генотипирования выявил статистически

значимую связь между аллелем C полиморфизма FokI гена VDR и дефицитом витамина D [5]. Таким образом, гетерозиготный вариант T/C полиморфизма FokI может способствовать недостаточной коррекции уровня $25(\text{OH})\text{D}$ пациентки.

Динамика. Учитывая проведённое генетическое исследование, пациентке рекомендован приём 4000 МЕ колекальциферола. На фоне терапии пациентка отмечает уменьшение слабости и утомляемости.

Заключение. Технологии персонализации полезны при условии комплаентности пациента. Необходимы эпидемиологические исследования в регионе для разработки и внедрения программных алгоритмов для трактовки полученных результатов в условиях отсутствия врача-генетика в ЛПУ.

Литература / References

1. Palomba S, Orio F Jr, Russo T et al. BsmI vitamin D receptor genotypes influence the efficacy of antiresorptive treatments in postmenopausal osteoporotic women. A 1-year multicenter, randomized and controlled trial. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):943-952. DOI: 10.1007/s00198-004-1800-5
2. Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJ et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol.* 2015;66:10-16. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.013
3. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res.* 1997;12(6):915-921. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.6.915
4. Gentil P, de Lima Lins TC, Lima RM et al. Vitamin-D-receptor genotypes and bone-mineral density in postmenopausal women: interaction with physical activity. *J Aging Phys Act.* 2009;17(1):31-45. DOI: 10.1123/japa.17.1.31
5. Батури́н А.К., Сорокина Е.Ю., Вржесинская О.А. и др. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики // *Вопросы питания.* — 2017. — Т.86. — №4. — С.77-84. [Baturin AK, Sorokina EYu, Vrzhesinskaya OA et al. The study of the association between rs2228570 polymorphism of VDR gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017;86(4):77-84. (In Russ.). DOI:10.24411/0042-8833-2017-00062.