

*М.А. ЛУЧИНСЬКИЙ*

## ГЕН РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ РІЗНИХ РЕГІОНІВ ПРИКАРПАТТЯ ЗА НАЯВНОСТІ ЗУБОЩЕЛЕПНИХ АНОМАЛІЙ ТА ДЕФОРМАЦІЙ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

**Мета:** встановити особливості розподілу алелей гена рецептора вітаміну D у дітей, які проживають у різних антропогенних умовах.

**Матеріали і методи.** Проведено епідеміологічне обстеження 496 дітей 6–15-річного віку, які проживають у різних регіонах Прикарпаття. Досліджували особливості розподілу алелей гена рецептора вітаміну D у сироватці крові, яку забирали у ранковий час натщесерце. Визначення BsmI, ApaI, TagI поліморфізма гена рецептора вітаміну D (VDR) проводили методом ПЛР з наступним рестрикційним аналізом

**Результати.** Встановлено, що наявність B-, t-, a-, A-алелей гена VDR у дітей із зубощелепними аномаліями та деформаціями рівнинної та передгірської зон та B-, A-алелей у осіб із зубощелепними аномаліями та деформаціями гірської зони можуть виступати у якості молекулярно-генетичних маркерів ризику розвитку зубощелепних аномалій.

**Висновки.** Виявлені особливості можливо застосовувати при прогнозуванні виникнення патологічних станів зубощелепного апарату у дітей даного регіону.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** діти, зубощелепні аномалії та деформації, молекулярно-генетичний маркер ризику, рецептор вітаміну D.

Головною проблемою сучасної медицини в Україні є охорона здоров'я матері та дитини [1;5;7;11;13]. Визначальну роль у зміні стану здоров'я дітей відіграють чинники, що характеризують генотип популяції, спосіб життя і стан навколишнього середовища [3;4;8;12;14]. Відомо, що всі люди відрізняються один від одного не тільки зовнішньо, але й своїми внутрішніми біохімічними, фізіологічними, психічними характеристиками, що складають фенотип людини, який є, по суті, відображенням індивідуальних особливостей генотипу, що реалізується у певних умовах довкілля. А екопатогенні фактори, особливо у поєднанні з іншими причинними агентами, збільшують ризик розвитку хронічних захворювань [9;10;12].

Аналіз сучасних тенденцій розвитку науки переконаливо свідчить, що у XXI столітті прогрес у галузі клінічної медицини визначатиметься активним міждисциплінарним вивченням причин виникнення та клітинно-молекулярних механізмів перебігу захворювань, а також широким впровадженням у практику методів молекулярної, клітинної та біохімічної генетики, морфології, біохімії, фізіології та інших фундаментальних дисциплін. Соціально значущими є наукові програми, що вивчають стан здоров'я і захищають інтереси дітей, які мешкають на екологічно забруднених територіях і здоров'я яких піддається впливу екстремальних умов та факторів [6;9].

**Мета роботи:** встановити особливості розподілу алелей гена рецептора вітаміну D у дітей, які проживають у різних антропогенних умовах, для

можливого використання виявлених особливостей у системі прогнозування патологічних станів.

**Матеріали і методи.** Для визначення стоматологічного статусу було проведено епідеміологічне обстеження 496 дітей 6–15-річного віку, які проживають у різних регіонах Прикарпаття. У цих же дітей досліджували особливості розподілу алелей гена рецептора вітаміну D у сироватці крові, яку забирали у ранковий час натщесерце. Визначення BsmI, ApaI, TagI поліморфізма гена рецептора вітаміну D (VDR) проводили методом ПЛР з наступним рестрикційним аналізом [2;15].

Відносний ризик (RR) наявності зубощелепних аномалій та деформацій (ЗЩАД) розраховували за формулою:  $RR = ab/vg$ , де: a – кількість дітей зі ЗЩАД, у яких присутні алелі; b – кількість дітей без ЗЩАД, у яких відсутні алелі; v – кількість дітей зі ЗЩАД, у яких відсутні алелі; g – кількість дітей без ЗЩАД, у яких присутні алелі.

Відносний ризик розвитку ЗЩАД вважали високим при  $RR > 2$ .

Згідно з вимогами біоетики «Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу», від батьків кожної дитини отримана письмова згода на обстеження їхніх дітей.

Обробка результатів дослідження виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» у програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення молекулярно-генетичних варіантів гена рецептора вітаміну D (VDR) у дітей 6-15 років зі ЗЩАД – мешканців різних регіонів Прикарпаття довело, що у дітей зі ЗЩАД рівнинної зони

(рис. 1) частота В-алеля гена VDR була у 1,6 разу вищою, ніж у дітей без ЗЩАД даного регіону ((84,80±3,22) проти (53,62±6,05)%,  $p < 0,001$ ). Частота реструктивного t-алеля гена VDR у дітей зі ЗЩАД була у 1,4 разу більшою, ніж у осіб без ЗЩАД даного регіону ( $p < 0,001$ ). При вивченні розподілу Aral поліморфізму гена VDR з'ясова-

но, що доля а-алеля у осіб зі ЗЩАД рівнинної зони складала (75,20±3,88)%, що було у 1,4 разу більше, ніж у дітей без ЗЩАД даного регіону ( $p < 0,01$ ). У дітей зі ЗЩАД даного регіону достовірно збільшувалась доля рестриктивного А-алеля ((86,40±3,08)%, що було у 1,5 разу більше, ніж у дітей без ЗЩАД ((56,52±6,01)%,  $p < 0,001$ ).

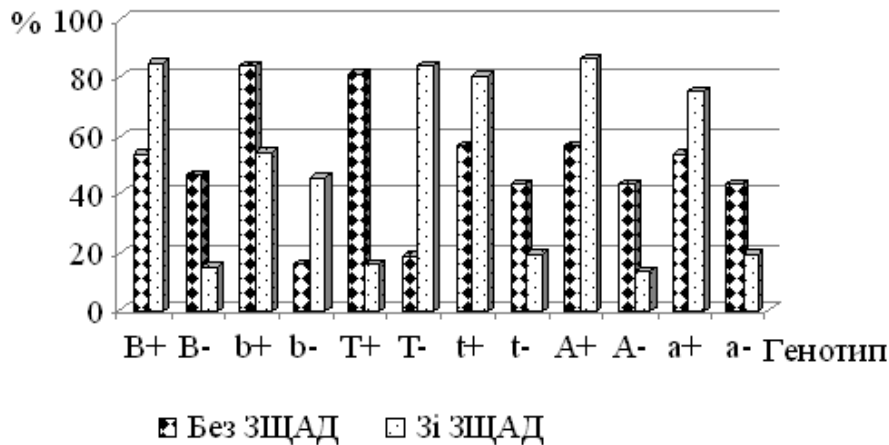


Рис. 1. Розподіл частоти поширеності поліморфних генотипів гена VDR у дітей рівнинної зони Прикарпаття

Таким чином, можна вважати, що генетичний аналіз поліморфізму гена VDR дозволяє оцінити прогноз і перебіг ЗЩАД, а наявність алелей В ( $R=4,83$ ), t ( $R=3,24$ ), А ( $R=4,89$ ), а ( $R=2,62$ ) дає підстави вважати їх генами-провокаторами. Присутність алелей, для яких  $R < 1$ , свідчить про їх протекторне значення у розвитку ЗЩАД у дітей рівнинної зони.

У дітей зі ЗЩАД передгірського регіону (рис. 2) частота В-алеля гена VDR становила (78,57±4,17)%, що було у 1,7 разу більше, ніж у осіб без ЗЩАД ( $p < 0,001$ ). Частота реструктивного t-алеля гена VDR у дітей зі ЗЩАД була у 1,3 разу вищою ((72,45±4,54)%, ніж у дітей без ЗЩАД

((55,56±7,49) %),  $p > 0,05$ . При вивченні розподілу Aral поліморфізму гена VDR з'ясовано, що доля а-алеля у осіб зі ЗЩАД рівнинної зони становила (71,43±4,59)%, що було у 1,5 разу більше, ніж у дітей без ЗЩАД даного регіону ( $p < 0,05$ ). У дітей зі ЗЩАД даного регіону достовірно збільшувалось присутність А-алеля ((80,61±4,01) %), що було у 1,6 разу більше, ніж у дітей без ЗЩАД, ( $p < 0,001$ ). Враховуючи фактор відносного ризику: В ( $R=4,19$ ), t ( $R=2,10$ ), А ( $R=3,95$ ), а ( $R=2,61$ ), можна стверджувати, що дані гени є провокаторами щодо виникнення та розвитку ЗЩАД у дітей передгірської зони.

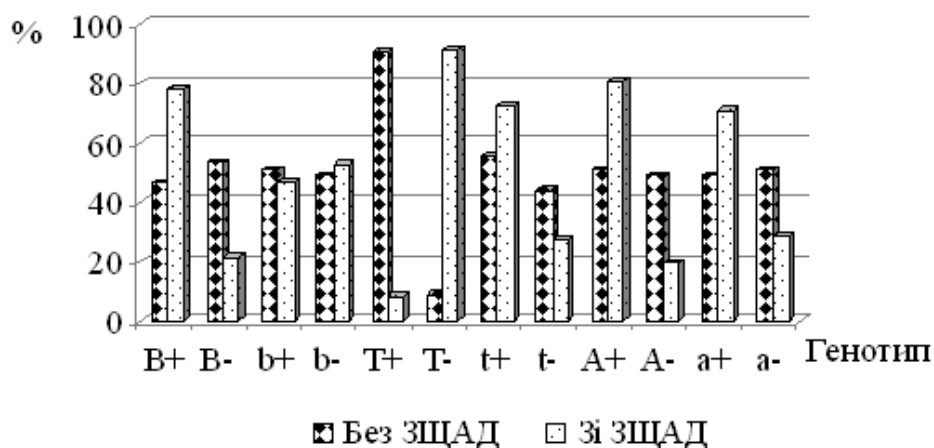


Рис. 2. Розподіл частоти поширеності поліморфних генотипів гена VDR у дітей передгірської зони Прикарпаття

У дітей зі ЗЩАД гірської зони (рис. 3) частота В-алеля гена VDR була у 1,6 разу вищою

((61,11±4,71)%, проти показників у дітей зі ЗЩАД ((37,25±6,84)%, ( $p < 0,01$ ), А-алеля

((63,89±4,64%) – у 1,6 разу вищою, ніж у дітей без ЗЩАД ((41,18±6,96%) даного регіону, що при врахуванні фактора відносного ризику ( $R=2,64$ ;  $R=2,52$  відповідно) дозволяє розцінювати дані алелі як провокаційні. Слід зазначити, що у дітей даного регіону зі ЗЩАД виявляли більші долі протекторних алелей гена VDR:  $v$  ( $R=0,7$ ),  $t$  ( $R=1,57$ ),  $a$  ( $R=1,50$ ) за відсутності алеля  $T$  гена VDR.

Розподіл частот поширеності поліморфних генотипів гена VDR та відносного ризику (RR) у дітей різних регіонів Прикарпаття залежно від статі довів, що у хлопців зі ЗЩАД рівнинної зони виявлені алелі  $B$  ( $RR=4,72$ ),  $A$  ( $RR=4,72$ ) та  $a$  ( $RR=2,43$ ), які дозволяють розцінювати їх за показником відносного ризику як провокаційні. У дівчат зі ЗЩАД даного регіону провокаційним відповідали алелі  $B$  ( $RR=4,96$ ),  $t$  ( $RR=2,82$ ),  $A$  ( $RR=5,12$ ) та  $a$  ( $RR=2,82$ ).

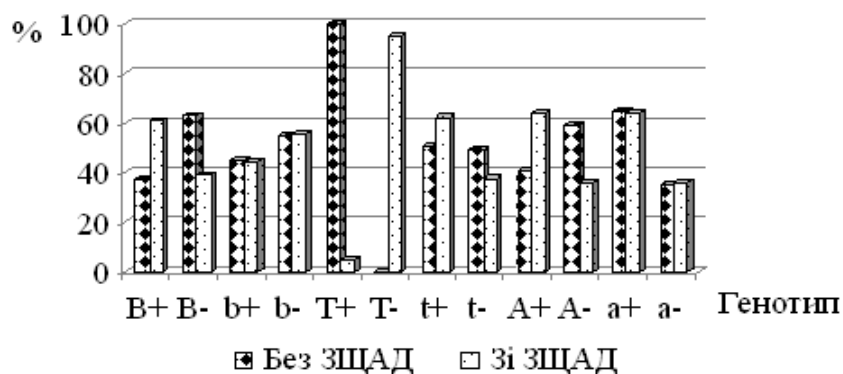


Рис. 3. Розподіл частоти поширеності поліморфних генотипів гена VDR у дітей гірської зони Прикарпаття

У хлопців передгірської зони зі ЗЩАД виявились алелі-провокатори, ідентичні алелям у хлопців зі ЗЩАД рівнинної зони –  $B$  ( $RR=4,44$ ),  $A$  ( $RR=4,16$ ) та  $a$  ( $RR=2,31$ ). Аналогічна тенденція простежувалась і у дівчат передгірського регіону порівняно з особами жіночої статі зі ЗЩАД рівнинного регіону: провокаційними алелями виявились  $B$  ( $RR=4,0$ ),  $t$  ( $RR=2,57$ ),  $A$  ( $RR=3,85$ ),  $a$  ( $RR=3,09$ ).

Водночас у хлопців зі ЗЩАД гірського регіону визначалась тільки одна провокаційна алель  $B$  ( $RR=2,02$ ). У дівчат зі ЗЩАД даної групи, як і у осіб жіночої статі решти груп дослідження, визначалось чотири провокаційні алелі:  $B$  ( $RR=3,37$ ),  $t$  ( $RR=2,15$ ),  $A$  ( $RR=3,33$ ) та  $a$  ( $RR=2,36$ ).

#### Висновки

Таким чином, отримані дані довели, що наявність  $B$ -,  $t$ -,  $a$ -,  $A$ -алелей гена VDR у дітей зі

ЗЩАД рівнинної та передгірської зон та  $B$ -,  $A$ -алелей у осіб зі ЗЩАД гірської зони можуть виступати у якості молекулярно-генетичних маркерів ризику розвитку ЗЩАД.

У хлопців зі ЗЩАД рівнинної та передгірської зон алелі  $B$ ,  $A$  були провокаційними, тоді як у осіб чоловічої статі тільки  $B$ -алель гена VDR об'єктивувалась у якості маркера виникнення ЗЩАД. У осіб жіночої статі зі ЗЩАД, незалежно від місця проживання, досліджувались однакові провокаційні алелі –  $B$ -,  $t$ -,  $A$ -,  $a$ -алелі гена VDR.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у проведенні кореляційного аналізу розподілу алелей гена рецептора вітаміну  $D$  зі структурно-функціональним станом кісткової тканини для розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів.

#### Список літератури

1. Антипкін Ю. Г. Стан здоров'я дітей в умовах дії різних екологічних чинників / Ю. Г. Антипкін // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 16–23.
2. Баранов В. С. Молекулярная медицина – основа генной терапии / В. С. Баранов // Молекулярная биология. – 2000. – № 1. – С. 57–59.
3. Бердник О. В. Чутливість організму до факторів навколишнього середовища (індивідуальна чутливість) / О. В. Бердник // Довкілля та здоров'я. – 2000. – № 1 (12). – С. 38–41.
4. Зербіно Д. Д. Екологічні хвороби: постановка проблеми / Д. Д. Зербіно // Мистецтво лікування. – 2009. – № 1. – С. 65–68.
5. Лук'янова О. М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень / О. М. Лук'янова // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 6–15.
6. Майданник В. Г. Перспективи розвитку клінічної педіатрії в XXI столітті / В. Г. Майданник // ПАГ. – 2002. – № 1. – С. 8–12.
7. Моисеєнко Р. А. Охрана здоровья матерей и детей в Украине: проблемы и перспективы / Р. А. Моисеєнко // Здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 8–16.
8. Моисеєнко Р. О. Роль медико-генетичної акушерської та педіатричної служб у зниженні дитячої інвалідності в Україні / Р. О. Моисеєнко, Т. К. Іркіна // Тези доповідей III з'їзду медичних генетиків України, Львів, 2–4 жовт. 2002 р. – Л., 2002. – С. 15–16.

9. Москаленко В. Ф. Правова і організаційна основа надання медико-генетичної допомоги населенню в Україні / В. Ф. Москаленко // Тези доповідей III З'їзд медичних генетиків України, Львів, 2–4 жовт. 2002 р. – Л., 2002. – С. 13.
10. *Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков* / В. А. Спицин, С. В. Макаров, Г. В. Пай, Л. С. Бычкова // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97–105.
11. Резніченко Ю. Г. Вплив навколишнього середовища на стан вагітних жінок та дітей / Ю. Г. Резніченко // ПАГ. – 2004. – № 1. – С. 46 – 52.
12. Сміян І. С. Медична генетика дитячого віку / І. С. Сміян, Н. В. Банадига, І. О. Багірян. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 188 с.
13. *Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия* / М. А. Скачкова, Е. Г. Карпова, Н. Ф. Тарасенко [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2005. – № 3. – С. 11–14.
14. Черная Н. Л. Здоровье детей и экология промышленного города / Н. Л. Черная, Е. В. Шубина, Г. П. Федотова // Здоровье населения и среда обитания. – 2008. – № 6. – С. 8–11.
15. Grudberg E. Genetic variation in the vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women / E. Grundberg, H. Brandstrom // J. Epidemiol. Com. Health. – 2005. – Vol. 59. – P. 790–798.

### ГЕН РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ РЕГИОНОВ ПРИКАРПАТЬЯ ПРИ НАЛИЧИИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ И ДЕФОРМАЦИЙ

М.А. Лучинский

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

**Цель:** выявить особенности распределения аллелей гена рецептора витамина D у детей, проживающих в разных антропогенных условиях.

**Материалы и методы.** Проведено эпидемиологическое обследование 496 детей 6–15-летнего возраста, проживающих в разных регионах Прикарпатья. Исследовали особенности распределения аллелей гена рецептора витамина D в сыворотке крови, которую забирали в утреннее время натощак. Определение BsmI, ApaI, TagI полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом

**Результаты.** Установлено, что наличие B-, t-, a-, A-аллелей гена VDR у детей с зубочелюстными аномалиями и деформациями равнинной и предгорной зон и B-, A-аллелей у лиц с зубочелюстными аномалиями и деформациями горной зоны могут выступать в качестве молекулярно-генетических маркеров риска развития зубочелюстных аномалий.

**Выводы.** Обнаруженные особенности можно применять при прогнозировании возникновения патологических состояний зубочелюстного аппарата у детей данного региона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **дети, зубочелюстные аномалии и деформации, рецептор витамина D.**

### RECEPTOR GENE OF VITAMIN D IN CHILDREN OF DIFFERENT REGIONS OF CARPATHIANS IN THE PRESENCE OF TEETH ANOMALIES AND DEFORMITIES

М.А. Luchynsky

SHEI "Ternopil State Medical University named by I.Ya. Gorbachevsky Ministry of Health of Ukraine".

**Purpose:** To determine features of alleles distribution of vitamin D receptor gene at children living in different anthropogenous conditions.

**Materials and methods.** Epidemiological survey of 496 children from 6 to 15-years old, living in different regions of the Carpathians has been carried out. Investigated features of alleles distribution of vitamin D receptor gene in whey of blood, which took away in the morning on an empty stomach. Definition BsmI, ApaI, TagI polymorphism of vitamin D receptor gene (VDR) was performed by PCR with subsequent restriction analysis.

**Results.** It is established that presence of B-, t-, a-, A-alleles VDR gene at children with dentition anomalies and deformities of plain and foothill zones and B- and A-alleles in patients with dentition anomalies and deformities of mountain zone may act as a molecular and genetic markers of risk of teeth anomalies.

**Conclusions.** The revealed features can be applied at predicting of occurrence of pathological dentition apparatus conditions in children of the given region.

KEY WORDS: **children, dentition anomalies and deformities, molecular and genetic marker of risk, vitamin D receptor.**

Стаття надійшла до редакції 02.04.2014 р.

#### Відомості про автора:

**Лучинський Михайло Антонович** – к.мед.н., доц., зав. кафедри терапевтичної стоматології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України». Тел.: 0674156087.