

# Вплив поліморфізму гена рецептора вітаміну D на генетичну детермінованість хронічного пародонтиту. Огляд літератури

Influence of the Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on the Genetic Determination of Chronic Marginal Periodontitis  
A Literature Review

**Батіг В.М., к.мед.н., Басіста А.С., ас.,  
Ватаманюк Н.В., ас., Ішков М.О., к.мед.н.,  
ас., Табачнюк Н.В., к.мед.н., ас.,  
Рожко В.І., ас.**

Вищий державний навчальний заклад  
України «Буковинський державний  
медичний університет», Чернівці  
Batig V.M., Basista A.S., Vatanianuk N.V.,  
Ishkov M.O., Tabachniuk N.V., Rozhko V.I.  
Higher State Educational Establishment  
of Ukraine «Bukovinian State Medical  
University», Chernivtsi

Адреса для кореспонденції:  
Батіг Віктор Маркиянович  
e-mail: batig@email.ua

**Мета:** Висвітлити перспективність та актуальність питання генетичної детермінованості пародонтиту і, зокрема, впливу поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR) на ризик його виникнення і перебіг. **Методи:** У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи. **Результати:** Під час дослідження проведено огляд та аналіз останніх даних іноземної науково-медичної літератури щодо впливу поліморфізму генів, а саме VDR, на розвиток пародонтиту. **Висновки:** Проаналізувавши публікації останніх років, варто зазначити, що дані, отримані в ході проведених досліджень, помітно відрізняються, що можна пояснити генетичною різномірністю вибірок, а також різними параметрами порівняння.

**Ключові слова:** вітамін D, алелі, гаплотип, поліморфізм, гени, пародонтит, патогенез.

**Purpose:** The article highlights the perspectivity and relevance of the issue of the genetic determinism of marginal periodontitis and, in particular, the influence of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism on the risk of its occurrence and course. **Methods:** The research used bibliosemantic and analytical methods. **Results:** During the study, the latest scientific foreign medical literature data on the issue of the influence of gene polymorphism, namely, VDR on the development of periodontitis was conducted. **Conclusions:** After analyzing the publications of recent years, it should be noted that the data obtained during the conducted studies are significantly different, which can be explained by the genetic heterogeneity of the samples, as well as various parameters of comparison.

**Key words:** vitamin D, allele, haplotype, polymorphism, genes, marginal periodontitis, pathogenesis.

## ВСТУП

Значення генетичної схильності до запальних захворювань пародонту залишається актуальною і складною проблемою пародонтології. Пародонтит належить до т.зв. мультифакторних захворювань, характер успадкування яких не пояснюється простими правилами, а фенотип визначається впливами факторів зовнішнього середовища [1]. Велику кількість генів-кандидатів було вивчено через їхній вплив на розвиток пародонтиту – це

і гени інтерлейкінів (IL) -1, -2, -6 і людських лейкоцитарних антигенів, і гени, відповідальні за мінеральний обмін: ген 1 $\alpha$ -ланцюга колагену 1-го типу, ген рецептора кальцитоніну та ін. Однак, пошук генетичних маркерів пародонтиту триває. Одним із найдослідженіших маркерів є ген рецептора вітаміну D (VDR). Відкриття 1969 р. ядерного рецептора вітаміну D (VDR) для 1,25-(OH)-2D<sub>3</sub> ініціювало швидке зростання кількості повідомлень протягом двох десятиліть, у яких описано широку сферу впливу вітаміну D на

ендокринну систему. Вплив вітаміну D на етіологію і патогенез пародонтиту опосередковано, насамперед його кальціємною активністю та участю в регуляції кісткового гомеостазу, а також імунотропними діями [1, 2]. Ген VDR розташований в 12-й хромосомі (сегмент q13-14) і утворений 60 тис. пар нуклеотидів, в його структуру входять 11 екзонів: некодуючий 5'-кінець гена VDR охоплює екзони 1A, 1B і 1C, в той час як його транскрибований продукт закодований 8 додатковими екзонами (2-9). Ідентифі-

ковано кілька поліморфізмів довжини рестрикції гена VDR, що виявляються за допомогою рестриктазів Tru9I, TaqI, BsmI, EcoRV, ApaI і FokI. Всі вони, крім FokI, розташованого в екзоні 2, знаходяться між екзонами 8 і 9. Сайти рестриктазів ApaI і BsmI розташовані в інтроні 8 (некодуючій ділянці) поруч з екзоном 9 та відповідно не впливають на структуру рецептора вітаміну D [3]. Численними дослідженнями встановлено зв'язок поліморфізму гена VDR з такими захворюваннями, як остеопороз, цукровий діабет, уролітіаз, псоріаз, ниркова остеодистрофія, різні новоутворення, серцево-судинні захворювання, а також захворюваннями пародонту [2].

Важливо встановити, чи впливає поліморфізм VDR на виникнення і перебіг пародонтиту, і чи є зв'язок з агресивними формами, локалізованим або генералізованим пародонтитом. Крім того, принципово важливо встановити, чи пов'язана з ризиком виникнення пародонтиту наявність лише певних алелей або цілих гаплотипів. З цієї метою в останні роки у різних країнах було проведено чимало досліджень, результати яких досить суперечливі. Мета роботи – проаналізувати сучасну вітчизняну та іноземну літературу щодо генетичної детермінованості хронічного пародонтиту та вплив поліморфізму гена рецептора вітаміну D на виникнення та перебіг цього захворювання.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 2007 р. в Японії М. Naito та співавт. провели аналіз залежності між гаплотипом гена рецептора вітаміну

D і хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) серед японських чоловіків [4]. У дослідження увійшли 97 здорових чоловіків (середній вік: 45,6 років, діапазон: 22–59). Стоматологічне обстеження провели під час огляду порожнини рота на робочому місці, додаткову інформацію отримали за допомогою анкетного опитування. ДНК виділили з венозної крові, і VDR ApaI, BsmI, і FokI поліморфізм генотипували з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При аналізі автори намагалися врахувати вік, індекс маси тіла, куріння і наявність діабету, усунувши їхній вплив на кінцеві результати.

Генотип FokI і частоти алелі не відрізнялися між групами з/без ХГП важкого ступеня. Особи з будь-яким генотипом, що містить алель F, мали меншу ймовірність захворіти ХГП важкого ступеня, ніж особи з ff генотипом ( $p=0,09$ ). Крім того, гетерозиготи Ff мали нижчий ризик виникнення ХГП важкого ступеня, ніж особи, які не мали алелі F ( $OR=0,25$ ; 95%-й  $CI=0,06-0,95$ ). ApaI і BsmI поліморфізм не показували статистично істотних відмінностей в алелях або генотипах між групами з або без ХГП важкого ступеня. Однак, після аналізу комбінацій частот генотипу для трьох поліморфізмів ідентифікували сім різних гаплотипів VDR: Abf (39,2%), AbF (28,4%), abF (13,4%), abf (9,3%), aBf (6,7%), Abf (2,6%), і aBF (0,5%). Ці гаплотипи об'єднувалися та формували 16 різних генотипів, з яких найпоширенішим був AAbbFf (20,6%), AAbbff (13,4%), AAbbFF (12,4%), AabbFf (11,3%), і Aabbff (10,3%). Abf гаплотип поширенішим був серед осіб з ХГП важкого ступеня, ніж серед пародонтологічно здорових осіб. Крім того, abF гаплотип рідше спостерігали серед осіб з ХГП важкого ступеня, ніж без.

Проаналізувавши отримані дані від учасників з узагальненими варіантами гаплотипів (Abf, AbF, і abF), у Abf

гомозигот спостерігалася значно вища поширеність ХГП важкого ступеня, ніж у інших, і похибка на вік, куріння, кількість зубів і поширеність діабету не змінювала цю кореляцію ( $OR=7,5$ ; 95%-й  $CI=1,6-34,4$ ;  $p=0,01$ ); у AbF гомозиготи спостерігали більшу поширеність ХГП важкого ступеня, ніж у інших, і у abF гаплотипу була нижча поширеність ХГП важкого ступеня. Однак, відмінності серед груп не були статистично достовірними. М. Naito і співавт. довели, що серед японських чоловіків гаплотип VDR, який складається з ApaI, BsmI, і FokI VDR поліморфізмів, пов'язаний з поширеністю ХГП важкого ступеня. Аналіз алелі гаплотипів VDR може бути корисним для прогнозування ризику розвитку пародонтиту [4].

Gunes S. і співавт. у 2008 р. у Туреччині провели дослідження, метою якого було встановити, чи є зв'язок між поліморфізмом гена VDR і хронічним пародонтитом серед турецького населення. До основної групи увійшло 72 пацієнти з ХГП важкого ступеня, до контрольної – 102 пародонтологічно здорових особи. Провели забір венозної крові, генотипування і визначення частоти алелей. В ході дослідження не виявили жодних статистично значущих відмінностей в частотах VDR BsmI, ApaI і TaqI генотипів між пацієнтами основної та контрольної груп. Однак, дослідники відзначають, що різні гаплотипи VDR, ймовірно, пов'язані з пародонтитом. Так, особи з GAGGTC і GAGTTC гаплотипами мали більшу схильність до пародонтиту [5].

Група бразильських дослідників у 2009 р. опублікувала результати поперечного дослідження, мета якого полягала в тому, щоби встановити взаємозв'язок між складом під'ясенної мікрофлори і генним поліморфізмом рецептора вітаміну D (VDR) у дорослих з хронічним пародонтитом [6]. Клінічні параметри дослідження глибини кишень, рівня прикріплення ясен, крово-

точивості при зондуванні, накопичення нальоту у гноєтечі були виміряні у 60 дорослих європейців, яких розділили на дві групи: 30 здорових осіб (контроль) і 30 осіб із хронічним пародонтизом (ХП). Зразки субгінгівального нальоту забирали з 6 ділянок у кожного пацієнта і проаналізували на 38 бактеріальних різновидах, використовуючи ДНК-ДНК гібридизацію. ДНК отримали з епітеліальних клітин пацієнтів, способом зскрібка зі слизової оболонки щоки і з використанням рідини для полоскання рота, що містить 3% глюкози. Поліморфізм у гені VDR проаналізували за допомогою ПЛР, що супроводжувалася виварюванням TaqI (RFLP). Здорові пацієнти мали значно нижчі рівні ( $0,3 \times 10^7 \pm 0,7 \times 10^7$ ) загальної кількості мікроорганізмів порівняно із пацієнтами з ХП ( $4,5 \times 10^7 \pm 2,9 \times 10^7$ ). Щодо виникнення поліморфізму VDR виявили, що генотип Tt був поширенішим у групі з ХП (60%), ніж у контрольній групі (30%), в той час як поширеність генотипу TT становила 23,3% і 53,3%, відповідно (Chi-квадратний тест,  $p < 0,05$ ). Не виявили жодних відмінностей у складі під'ясенної мікрофлори серед генотипів VDR у контрольній та основній групах. З огляду на це, генотип Tt був пов'язаний із хронічним пародонтизом; однак, зв'язку з під'ясенною мікрофлорою не спостерігали [6].

Wang C. та співавт. у 2009 р. опублікували результати проведеного в Китаї дослідження, щоби встановити залежність хронічного пародонтизму важкого ступеня від поліморфізму гена VDR [7]. У дослідження увійшло 107 пацієнтів з хронічним пародонтизом важкого ступеня і 120 пацієнтів контрольної групи. У всіх учасників дослідження отримали ДНК та провели генотипування. BsmI, TaqI, ApaI, і FokI поліморфізм генів VDR дослідили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (PCR). Розподіл VDR TaqI генотипів і алелей між цими двома групами

значно відрізнявся ( $P=0,019$  і  $P=0,039$ , відповідно). Генотип TT і алель T, здавалося, збільшили сприйнятливості до хронічного пародонтизму важкого ступеня (співвідношення розбіжностей, 2,75; 95% довірчий інтервал [CI]: 1,17 до 6,47; співвідношення розбіжностей, 2,28, 95% CI: 1,02 до 5,06, відповідно) серед населення Китаю. Відтак не виявили жодної істотної відмінності в розподілі генотипу або частоті алелі VDR BsmI, ApaI, або FokI між цими двома групами [7].

Група китайських дослідників у публікації (2010) наводить результати проведеного аналізу взаємозв'язку між поліморфізмом гена рецептора вітаміну D (TaqI і FokI) і агресивним перебігом пародонтизму (АПП) методом FBAT. 93 ядерних сімей з агресивним пародонтизом, зокрема 93 пробанда і 155 їхніх родичів включили в дослідження [8]. Частота генотипів і поліморфізмів гена VDR у пацієнтів і їхніх родичів була визначена за допомогою ПЛР в поєднанні з аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Частота алелей T і t в загальній популяції становила 94,6% і 5,4% відповідно. Генотипу TT не виявили. Батьки пробандів мали більшу кількість алеля T, ніж матері (9,8% проти 1,6%,  $P=0,005$ ). Частота алеля F і f у загальній популяції становила 57,1% і 42,9% відповідно. Результати family based associated test (FBAT), включно з аддитивною, домінантною і рецесивною моделями, показали, що різні алелі TaqI і FokI не демонструють кореляції з виникненням агресивних форм пародонтизму ( $P > 0,05$ ) [8].

У іншому дослідженні китайських учених [9] обстежено 90 пацієнтів з АПП: 34 пацієнти з ХП і 91 здорового пацієнта групи контролю. Дослідили TaqI гена VDR. Генотип Tt частіше виявляли в пацієнтів з агресивним пародонтизом, ніж у групі контролю (16,7% проти 7,7%;  $p > 0,05$ ). Різниця

значень між пацієнтами жіночої статі з АПП і здоровими пацієнтами групи контролю (20,8% проти 4,2%;  $p < 0,05$ ) була статистично суттєвою, але не виявлено відмінностей між пацієнтами чоловічої статі і контрольною групою (10,8% проти 11,6%;  $p > 0,05$ ). Серед китайських жінок Tt генотип VDR може бути пов'язаний з АПП.

Зв'язок TaqI-поліморфізму з ризиком розвитку хронічних або агресивних форм пародонтизму також виявили італійські вчені [10]. У дослідження увійшло 115 пацієнтів з ХП, 58 – з АПП, 65 осіб становили контрольну групу. В ході аналізу розбіжностей встановили, що пацієнти з генотипом TT були сприйнятливішими до ХП, ніж особи з tt-генотипом, а пацієнти з генотипом Tt – до АПП. Цікаво, що домінантний алель (TT + Tt порівняно з tt) був пов'язаний із ХП, в той час як для агресивного пародонтизму рецесивний алель (T порівняно з Tt + tt) показав найвищий ступінь розбіжностей.

У 2011 р. іспанські вчені дослідили зв'язок висоти альвеолярного гребеня зі щільністю кістки нижньої щелепи і/або поліморфізм гена VDR [11]. В ході роботи проаналізовано 319 цифрових панорамних рентгенограм. Рівень альвеолярної кістки був виражений у % від величини довжини коренів. Нижньощелепний кортикальний індекс вираховували як міру щільності кістки у 72 пацієнтів, яких обрали довільно, також визначили гаплотип гена VDR (BsmI). Не спостерігали зв'язку альвеолярного рівня кістки з нижньощелепним кортикальним індексом ( $p=0,568$ ) або експресією гена VDR ( $p=0,575$ ). Втрату альвеолярної висоти частіше фіксували у курців, ніж у некурців ( $p=0,036$ ), а вищий кортикальний індекс спостерігали у чоловіків ( $p=0,04$ ), у групі старшого віку ( $p=0,032$ ) та у пацієнтів з великою кількістю зубів ( $p=0,01$ ). Багатови-

мірний аналіз підтвердив асоціацію між цими змінними і втратою альвеолярної кісткової маси. Альвеолярна втрата кісткової маси не показала суттєвого співвідношення з нижньощелепною щільністю кістки, оціненої на цифрових панорамних рентгенограмах або з генотипом VDR (BsmI) серед білих жінок і чоловіків віком менш ніж 47 років.

## ВИСНОВКИ

Огляд літератури демонструє зростання актуальності питання генетичної детермінованості пародонтиту і, зокрема, впливу поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR) на ризик виникнення і перебігу цього захворювання. Проаналізувавши публікації останніх років, варто зазначити, що дані, отримані в

ході вищеописаних досліджень, помітно відрізняються, що можна пояснити генетичною різноманітністю вибірок, а також різними параметрами порівняння. Тому, це зумовлює необхідність проведення подальших досліджень взаємозв'язку поліморфізмів довжин фрагментів рестрикції гена VDR з ризиком виникнення та перебігом різних форм пародонтиту.

## REFERENCES

1. Puri, K., Chhokra, M., Dodwad, V., & Puri, N. (2015). Association of interleukin-1  $\alpha$  (-889) gene polymorphism in patients with generalized aggressive and chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)*, vol. 12 (1), p. 76-82.
2. Tarannum, F., & Faizuddin, M. (2012). Effect of gene polymorphisms on periodontal diseases // *Indian J Hum Genet.*, vol. 18(1), p. 9-19.
3. Mashhadiabbas, F., Neamatzadeh, H., Nasiri, R., & et al. (2018). Association of vitamin D receptor BsmI, TaqI, FokI, and Apal polymorphisms with susceptibility of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis based on 38 case – control studies. *Dent Res J (Isfahan)*, vol. 15 (3), p. 155–165.
4. Naito, M., Miyaki, K., Naito, T., Zhang, L., Hoshi, K., Hara, A., & et al. (2007). Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men. *Int J Med Sci.*, vol. 4, p. 216–222.
5. Gunes, S., Sumer, A.P., Keles, G.C., Kara, N., Koprulu, H., Bagci, H., & Bek, Y. (2008). Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis. *Indian J Med Res.*, vol. 127, N 1, p. 58–64.
6. Borges, M.A., de Figueiredo, L.C., de Brito, R.B., Faveri, M., & Feres, M. (2009). Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis. *Braz. Oral Res.*, vol. 23(2), p. 203–208.
7. Wang, C., Zhao, H., Xiao, L., & et al. (2009). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and severe chronic periodontitis in a Chinese population. *Journal of Periodontology*, vol. 80(4), p. 603–608.
8. Tian, Y., Xu, L., Meng, H. X., Ren, X.Y., Chen, Z.B., Zhang, L., & et al. (2010). FBAT analysis of polymorphisms of vitamin D receptor (Taq I and Fok I) in aggressive periodontitis families. *Beijing Da Xue Xue Bao.*, vol. 42, Issue 1, p. 28-32.
9. Li, S., Yang, M.H., Zeng, C.A., Wu, W.L., Huang, X.F., Ji, Y., & et al. (2008). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, vol. 43, Issue 3, p. 360-363. doi: 10.1111/j.1600-0765.2007.01044.x.
10. Martelli, F.S., Mengoni, A., Martelli, M., Rosati, C., & Fanti, E. (2011). VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population. *Arch Oral Biol.*, vol. 56, Issue 12, p. 1494-1498. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.06.012.
11. Mesa, F., Gonzalez, A., Souki, N., Galindo-Moreno, P., Olmo, A., O'Valle, F., & et al. (2012). Alveolar bone level is not associated with vitamin D receptor gene polymorphism and bone density in mandible. *Clin Oral Investig*, vol. 16, p. 371–377.

Стаття надійшла в редакцію 30 січня 2019 року