

Abstract

I. G. Fomenko,
E. S. Shershneva,
A. Yu. Lopatka,
Y. I. Dubovyk,
O. A. Obukhova,
V. Yu. Harbuzova,
Sumy State University, 2
Rymskogo-Korsakova str., Sumy,
Ukraine 40007

ANALYSIS OF ASSOCIATION OF BSMI-, APAI-, TAQI-POLYMORPHIC VARIANTS IN THE VDR GENE WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Introduction. Nowadays the role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in the development of common multifactor diseases, including diabetes mellitus, multiple sclerosis, cancer of various localizations, arterial hypertension, ischemic stroke, skin diseases etc. is actively studied. Participation of vitamin D in bone remodeling and mineralization processes, as well as its importance in the inflammatory reactions and immune response regulation, determine its important role in the pathogenesis of periodontitis. Since the mineral density reducing of the bone tissue of the jaw alveolar processes is a favorable background for the detrimental effect of periodontopathogenic microflora, the question about association between periodontitis and mineral metabolism regulation disorders attracts the attention of dentists more and more. The problem of *VDR* gene polymorphisms influence on the probability of the periodontitis onset and progression is also in the range of studied issues. In recent years a lot of studies have been conducted in different countries but their results are quite controversial.

Purpose. To analyze the association between *VDR* gene BsmI, ApaI, TaqI polymorphisms and chronic generalized periodontitis development.

Materials and Methods. The buccal epithelial cells of 116 patients with chronic generalized periodontitis and 67 control subjects were used. *VDR* gene BsmI (rs1544410) ApaI (rs7975232) and TaqI (rs731236) (rs9934438) polymorphisms genotyping was performed using PCR-RFLP (polymerase chain reaction with following restriction fragment length polymorphism analysis) techniques. Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided, the value of $P < 0.05$ was considered as significant.

Results. The data obtained in present work demonstrated that distribution of *VDR* gene BsmI, but not ApaI and TaqI polymorphisms genotypes was statistically different between periodontitis patients and control group ($P = 0.046$, $P = 0.084$, $P = 0.085$ resp.). Herewith logistic regression analysis revealed the risk for chronic generalized periodontitis development in patients with BB genotype (BsmI polymorphism) was higher than for individuals with bb genotype (OR = 3.143; $P = 0.009$). Heterozygotes aA (ApaI polymorphism) had a higher risk for chronic periodontitis than aa-genotype carriers (OR = 2.208; $P = 0.029$). It has been also shown that probability of chronic periodontitis development in patients with Tt-genotype (TaqI polymorphism) was higher compared to subjects with TT-genotype (OR = 2.082; $P = 0.028$).

Conclusion. *VDR* gene BsmI, ApaI, TaqI polymorphisms are associated with chronic generalized periodontitis development in Ukrainian population. BB genotype (BsmI polymorphism), aA genotype (ApaI polymorphism) and Tt genotype (TaqI polymorphis) are related to increased risk for chronic generalized periodontitis compared with main allele homozygotes.

Keywords: vitamin D receptor (VDR), gene polymorphism, periodontitis.

Corresponding author: 4webmaster4@gmail.com

Резюме

**І. Г. Фоменко,
Є. С. Шершнева,
О. Ю. Лопатка,
Є. І. Дубовик,
О. А. Обухова,
В. Ю. Гарбузова,**

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ BSMI, APAI, TAQI ГЕНА VDR ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Наведено результати вивчення BsmI, ApaI, TaqI-поліморфізмів гена *VDR* у 116 хворих із хронічним генералізованим пародонтитом та 67 осіб контрольної групи. Встановлено, що BsmI, ApaI, TaqI-поліморфні варіанти гена *VDR* асоційовані з розвитком хронічного пародонтиту в українській популяції. У гомозигот за мінорним алелем В/В (BsmI-поліморфізм) ризик настання хронічного генералізованого пародонтиту в 3,14 рази, гетерозигот а/А (ApaI-поліморфізм) – 2,21 рази і Т/т (TaqI-поліморфізм) – 2,08 рази більший, ніж у гомозигот за основним алелем.

Ключові слова: рецептор вітаміну D (VDR), поліморфізм генів, пародонтит.

Резюме

**И. Г. Фоменко,
Е. С. Шершнева,
А. Ю. Лопатка,
Е. И. Дубовик,
О. А. Обухова,
В. Ю. Гарбузова,**

Сумский государственный университет, ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина, 40007

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ BSMI, APAI, TAQI-ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VDR С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Приведены результаты изучения BsmI, ApaI, TaqI-полиморфизмов гена *VDR* у 116 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и 67 лиц контрольной группы. Установлено, что BsmI, ApaI, TaqI-полиморфные варианты гена *VDR* ассоциированы с развитием хронического пародонтита в украинской популяции. У гомозигот по мінорному алелю В/В (BsmI-полиморфизм) риск возникновения хронического генерализованного пародонтита в 3,14 раза, гетерозигот а/А (ApaI-полиморфизм) – 2,21 раза и Т/т (TaqI-полиморфизм) – 2,08 раза выше, чем у гомозигот по основному алелю.

Ключевые слова: рецептор витамина D (VDR), полиморфизм генов, пародонтит.

Автор, відповідальний за листування: 4webmaster4@gmail.com

Вступ

Спектр фундаментальних біологічних функцій вітаміну D, який реалізується ним через VDR-рецептор, дуже широкий – від регуляції кальцієвого гомеостазу до модуляції запальних реакцій, імунної відповіді, зростання і диференціювання клітин. Рецептори вітаміну D представлені, як в традиційних тканинах-мішенях (кишечник, кісткова тканина, нирки, паразитовид-

ні залози) так і в мозку, Т- і В-лімфоцитах, серці, ендотелії судин та ін. [1]. Метаболіти вітаміну D впливають на транскрипцію більш, ніж 200 генів. Тому сьогодні активно вивчається роль вітаміну D та VDR-рецептору в розвитку поширених мультифакторіальних захворювань, серед яких цукровий діабет, розсіяний склероз, рак різних локалізацій, гіпертонічна хвороба, ішемічний інсульт, шкірні захворювання та ін. [2–9].



Участь вітаміну D у кістковому ремоделюванні і процесах мінералізації, а також важливе значення в регуляції запальних реакцій і імунної відповіді, обумовлюють його вагому роль у патогенезі пародонтиту. Оскільки зниження мінеральної щільності кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп є сприятливим фоном для ушкоджуючої дії пародонтопатогенної мікрофлори, останнім часом увагу стоматологів все більше і більше привертає питання зв'язку пародонтиту з порушенням регуляції мінерального обміну. У колі питань, що вивчаються й проблема впливу алельного поліморфізму гена *VDR* на ймовірність виникнення і прогресування пародонтиту [10]. В останні роки було проведено чимало досліджень в різних країнах, проте їх результати досить суперечливі.

Представлену роботу виконано в рамках науково-дослідної теми «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (держ. реєстр. номер 0110U005038).

Мета дослідження – провести аналіз асоціації *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмів *VDR*-гена із розвитком хронічного генералізованого пародонтиту.

Матеріал і методи. У роботі використано букальний епітелій 116 хворих із хронічним генералізованим пародонтитом і 67 осіб без цієї хвороби. Матеріал зібраний на базі КЗ «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни». Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженнях з наступним забором матеріалу на генетичний аналіз.

Обстеження кожного пацієнта починалось зі збору загального анамнезу. З'ясовувались вік, стать, індекс маси тіла, шкідливі звички, рухова активність, основні та можливі фактори ризику деструктивних захворювань пародонту. Спеціальний анамнез включав наявність чи відсутність скарг на біль, рухомість зубів, кровоточивість ясен, неприємний запах з ротової порожнини. Пародонтологічне обстеження пацієнтів включало інструментальні та апаратні методи. Пародонтальним зондом визначалась клінічна втрата прикріплення (CAL), рецесія ясен та глибина

пародонтальної кишені. Враховуючи ці дані, пацієнтів поділили на контрольну та групу хворих хронічним генералізованим пародонтитом, яких в залежності від ступеня важкості захворювання поділили на 3 підгрупи: легкий ступінь – пародонтальні кишені 3-3,5 мм, середній – пародонтальні кишені 3,5-5 мм, тяжкий – пародонтальні кишені 5-6 мм (додаток до наказу МОЗ №566 від 23.11.2004). Також враховували класифікацію захворювань пародонту Американської Академії Пародонтології (recommended by the 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Disease and Conditions) за клінічною втратою прикріплення: легкий ступінь 1-2 мм CAL, середній – 3-4 мм CAL, тяжкий – > 5 мм CAL. За панорамними пошаровими рентгенівськими знімками визначалась повна деструкція кісткової тканини, на підставі чого підтверджувався ступінь важкості захворювання.

Визначення *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмів гена *VDR* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів.

Для генотипування у пацієнтів спеціальним зондом збирали букальний епітелій з внутрішньої поверхні шок. Зонди поміщали у пробірки Eppendorf об'ємом 1,5 мл і зберігали у холодильнику при температурі -20°C. ДНК з букального епітелію виділяли, використовуючи набори *NeoPrep⁵⁰ DNA Magnet* («NEOGEN», Україна) згідно протоколу виробника.

Ампліфікацію ділянок гена рецептора вітаміну D, що містять сайти *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236), проводили за допомогою пар специфічних праймерів, («Metabion», Німеччина). Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД *Taq*-полімерази («ThermoFisher Scientific», США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Послідовність нуклеотидів у праймерах і режими ампліфікації наведені у таблиці 1.

Рестрикцію фрагмента 8-го інтрону, що містить *BsmI*-поліморфізм, здійснювали у суміші з 6 мкл продукту ампліфікації, 2 ОД рестриктази *BsmI* («ThermoFisher Scientific», США) та буфе-



ра R такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 8,5), 10 мМ хлориду магнію 100 мМ хлориду калію і 0,1 мг/мл альбуміну. Суміш інкубували при 37°C протягом 20 годин. Якщо в 58980-й позиції гена *VDR* містився гуанін, ампліфікат, який

складався з 425 пар основ, розщеплювався рестриктазою *BsmI* на два фрагменти – 232 і 193 пари основ. У разі заміни гуаніну на аденін сайт рестрикції для *BsmI* втрачався, і утворювався один фрагмент розміром 425 пар основ.

Таблиця 1 – Методика проведення PCR

Поліморфізм	Нуклеотидна послідовність праймерів	Режим ампліфікації		
		D	H	E
<i>BsmI</i> rs1544410	П 5'-AGGGAGACGTAGCAAAAAGGAG-3' З 5'-TGTCCTCCCAAGGTCACAATAAC-3'	94°C, 50 с	60°C, 45 с	72°C, 60 с
<i>ApaI</i> rs7975232	П 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3' З 5'-CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC-3'	94°C, 50 с	64,5°C, 50 с	72°C, 60 с
<i>TaqI</i> rs731236	П 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3' З 5'-CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC-3'	94°C, 50 с	61,5°C, 45 с	72°C, 60 с

Примітка: П – прямий праймер; З – зворотний праймер; D – денатурація; H – гібридизація праймерів; E – елонгація

Рестрикцію фрагмента, що містить *ApaI*-поліморфізм проводили у суміші з 6 мкл продукту ампліфікації, 5 ОД рестриктази *ApaI*, буфера В такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 7,5), 10 мМ хлориду магнію і 0,1 мг/мл альбуміну. Суміш інкубували при 37°C протягом 20 годин. Якщо в 59979-й позиції гена *VDR* містився гуанін, ампліфікат, який складався з 501 пари основ, розщеплювався рестриктазою *ApaI* на два фрагменти – 284 і 217 пар основ. У разі заміни гуаніну на тимін сайт рестрикції для *ApaI* втрачався, і утворювався один фрагмент розміром 501 пара основ.

Рестрикцію фрагмента 9 ексона, що містить *TaqI*-поліморфізм здійснювали в суміші з 6 мкл продукту ампліфікації, 5 ОД рестриктази *TaqI*, буферу *TaqI* такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 8,0), 5 мМ хлориду магнію, 100 мМ NaCl і 0,1 мг/мл альбуміну. Суміш інкубували при 37°C протягом 20 годин. Наявність у 60058-й позиції гена *VDR* тиміну перешкоджає рестрикції, а при заміні тиміну на цитозин рестриктаза *TaqI* розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина – 501 пара основ) на два фрагменти: 294 і 207 пар основ.

Ампліфікати та продукти рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм. Значення $P < 0,05$ вважали достовірним.

Результати дослідження та їх обговорення.

Генотипування хворих із хронічним генералізованим пародонтитом та пацієнтів контрольної групи за *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмами *VDR*-гена дало змогу встановити частоту трьох можливих варіантів генотипів за вивченими SNP в контрольній і основній групах, частоту основного і мінорного алелів і перевірити відповідність їх розподілу закону Харді-Вайнберга (табл. 2). Показано, що співвідношення основних і мінорних алелів в обох групах за вивченими поліморфізмами істотно не відрізняються від очікуваних ($P > 0,05$).

На рис.1 наведено частоту різних поліморфних варіантів гена *VDR* за *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфізмами у пацієнтів, що були об'єктом дослідження.

Порівняння частоти різних варіантів генотипів за *BsmI*-поліморфізмом у контрольній групі і серед хворих з хронічним генералізованим пародонтитом дало такі результати: співвідношення генотипів b/b, b/B і B/B в контрольній групі становило 49,3 %, 40,3 % і 10,4 % відповідно, а в основній – 33, 6%, 44,0 % і 22,4 %. Показник P , визначений за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,046, що свідчить про достовірну різницю у розподілі алельних варіантів гена *VDR* за *BsmI*-поліморфізмом між хворими з пародонтитом та контрольною групою. Даний висновок було підтверджено методом логістичної регресії (табл.3). У гомозигот за мінорним алелем (B/B) ризик розвитку хронічного пародонтиту у 3,14 раза більший, ніж у гомозигот за основним алелем ($P = 0,019$).



Таблиця 2 – Частота алельних варіантів і алелів за BsmI, ApaI, TaqI-поліморфізмами гена VDR у контрольній групі і у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом

Генотип	Контрольна група	Хворі з пародонтитом
BsmI-поліморфізм		
Гомозиготи b/b, n (%)	33 (49,3)	39 (33,6)
Гетерозиготи b/B, n (%)	27 (40,3)	51 (44,0)
Гомозиготи B/B, n (%)	7 (10,4)	26 (22,4)
b-алель	0,69	0,56
B-алель	0,31	0,44
χ^2	0,18	1,39
P	> 0,05	> 0,05
ApaI-поліморфізм		
Гомозиготи a/a, n (%)	25 (37,3)	26 (22,4)
Гетерозиготи a/A, n (%)	27 (40,3)	62 (53,4)
Гомозиготи A/A, n (%)	15 (22,4)	28 (24,2)
a-алель	0,57	0,49
A-алель	0,43	0,51
χ^2	2,07	0,56
P	> 0,05	> 0,05
TaqI-поліморфізм		
Гомозиготи T/T, n (%)	32 (47,8)	37 (31,9)
Гетерозиготи T/t, n (%)	27 (40,3)	65 (56,0)
Гомозиготи t/t, n (%)	8 (11,9)	14 (12,1)
T-алель	0,68	0,60
t-алель	0,32	0,40
χ^2	0,38	3,22
P	> 0,05	> 0,05

Примітка: n – кількість пацієнтів, χ^2 і P відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга

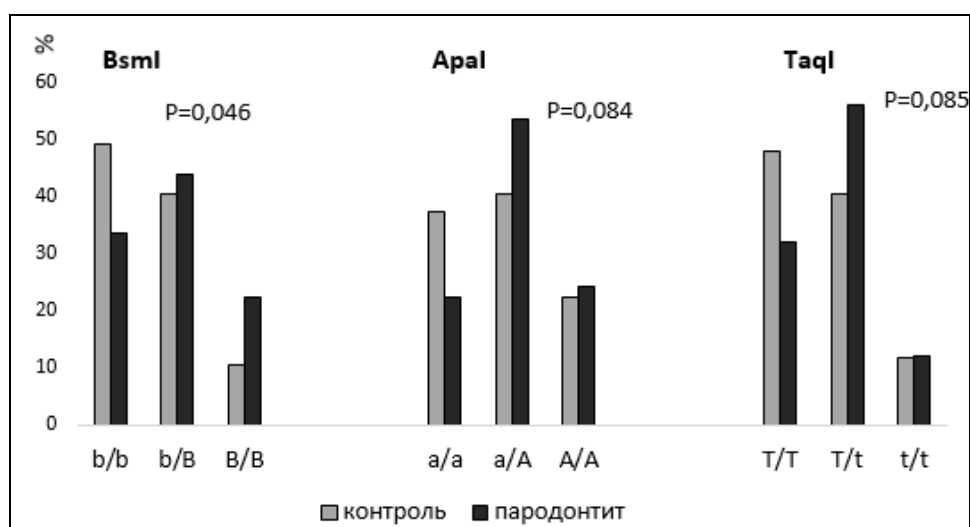


Рисунок 1 – Частота алельних варіантів гена VDR за BsmI, ApaI, TaqI-поліморфізмами у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом (чорні стовпчики) і в контрольній групі (сірі стовпчики). P – статистична значущість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона



Аналіз частоти генотипів за *ApaI*-поліморфізмом показав, що в контрольній групі співвідношення між гомозиготами за основним а-алелем (a/a), гетерозиготами (a/A) і гомозиготами за мінорним А-алелем (A/A) складало 37,3 %, 40,3 % і 22,4 %, тимчасом як у хворих із хронічним генералізованим пародонтитом відповідні показники дорівнювали 22,4 %, 53,4 % і 24,2 %. Відмінності у розподілі генотипів між групами порівняння виявилися статистично незначущими ($P = 0,084$). Проте, використання методу логістичної регресії дозволило з'ясувати, що у гетерозигот a/A ризик настання

хронічного пародонтиту у 2,21 рази більший, ніж носіїв a/a-генотипу ($P = 0,029$).

Співвідношення T/T, T/t, t/t-генотипів за локусом *TaqI* гена *VDR* у контролі становило 47,8 %, 40,3 % і 11,9 %, а в основній групі – 31,9 %, 56,0 % і 12,1 % відповідно. Показник P , розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона, дорівнював 0,085, що дає підстави говорити про відсутність різниці у розподілі алельних варіантів за *TaqI*-поліморфізмом гена *VDR*. Методом логістичної регресії виявлено, що у гетерозигот ймовірність розвитку хронічного пародонтиту у 2,08 рази більша, ніж у гомозигот за основним алелем ($P = 0,028$).

Таблиця 3 – Аналіз ризику хронічного генералізованого пародонтиту залежно від *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфних варіантів гена *VDR*

Поліморфізм	Порівняння генотипів	P	OR (95% CI)
BsmI	bB vs bb	0,162	1,598 (0,828–3,085)
	BB vs bb	0,019	3,143 (1,210–8,165)
ApaI	aA vs aa	0,029	2,208 (1,084–2,496)
	AA vs aa	0,169	1,795 (0,780–4,131)
TaqI	Tt vs TT	0,028	2,082 (1,085–3,997)
	tt vs TT	0,412	1,514 (0,563–4,070)

Примітка: P – статистична значимість; OR – відношення ризику; CI – довірчий інтервал.

Ген рецептора вітаміну D (*VDR*) розташований у 12 хромосомі, містить 63 495 пар нуклеотидів і складається з 11 екзонів. На сьогодні описано 1518 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена *VDR* у людини. З них найкраще досліджено з точки зору їхньої асоціації з різними хворобами такі поліморфні варіанти: *FokI*, *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*, *EcoRV*, *Tru9I*, *Cdx2*, *polyA* [30–8]. Нами було вивчено три з них – *BsmI* і *ApaI*, що розташовані у 8 інtronі поруч із 9 екзоном, та *TaqI*-поліморфізм, який міститься у 9 екзоні. Близькість зазначених поліморфних локусів до 3'-UTR-ділянки гена може певним чином позначитися на регуляції його експресії, оскільки відомо, що від цієї ділянки залежить стабільність мРНК, а отже, і кількість синтезованого білкового продукту.

Останнім часом проведено низку досліджень по вивченню асоціації поліморфних варіантів гена *VDR* із розвитком захворювань пародонту. Проте отримані результати часто суперечливі і неоднозначні.

Ранні дослідження ролі поліморфних варіантів *VDR* у патогенезі пародонтозу були присвячені вивченню зв'язку генетичних факторів з

клінічними проявами хвороби. Так, Hennig B.J. et al. була встановлена асоціація між t-алелем за *TaqI*-поліморфізмом і раннім початком пародонтиту [11]. Групою китайських дослідників встановлений зв'язок Tt-генотипу і t-алеля із агресивними формами пародонтиту [12]. Враховуючи вплив вітаміну D, опосередкований його взаємодією з *VDR*, на імунну функцію, з одного боку, та на резорбцію кісткової тканини, з іншого, автори роботи роблять припущення, що ефекти, пов'язані з резорбцією сприяють у більшій мірі розвитку агресивних форм, тоді як вплив на імунну функцію викликають хронічний пародонтит у дорослих. Праця Koji Inagaki et al. [13] присвячена вивченню кореляції між генотипами *VDR*, прогресією пародонтиту і втратою зубів. Авторами показано, що AA-генотип за *ApaI*-поліморфізмом позитивно корелює з втратою альвеолярної кісткової маси, клінічною втратою прикріплення і втратою зубів у чоловіків похилого віку. De Brito Junior R.B. et al. виявили, що *TaqI* і *BsmI*-поліморфізми гена *VDR* асоційовані з клінічною втратою прикріплення при захворюваннях пародонту у бразильського населення [14]. Авторами припускають, що поліморфні варі-



анти *VDR* можуть виступати індикаторами ризику хронічного пародонтиту.

У більш пізніх дослідженнях вчені зосередились на вивченні ризику розвитку пародонтиту в залежності від генотипів *VDR* у деяких популяціях. Ji X.W. et al. не знайшли зв'язку *TaqI*-поліморфізму з пародонтитом у китайців різного етнічного походження [15]. У той час як у іншому китайському дослідженні доведений зв'язок *BsmI* і *TaqI*-поліморфізмів із важкими формами пародонтиту [16]. Zhang L. et al. також виявили, що гетерозиготний генотип (*Tt*) за *TaqI*-поліморфізмом асоційований з агресивним пародонтитом у китайській популяції. Автори показали, що у жінок з таким генотипом ризик захворювання у 6 разів вищий [17]. Результати дослідження груп Baldini A. [18] та Martelli F.S. [19] підтверджують, що *T*-алель гена *VDR* за *TaqI*-поліморфізмом асоційований із захворюванням пародонту у італійців. Гетерозиготний генотип *Tt* також асоційований із розвитком пародонтиту у мешканців Бразилії [20]. Chantarangsu S. et al. вивчали роль поліморфних варіантів *FokI*, *BsmI*, *ApaI* і *TaqI* у розвитку пародонтиту і показали, що *FokI*-поліморфізм пов'язаний з важкими формами пародонтиту у популяції Таїланду, крім того цей зв'язок посилюється у курців [21]. У подібному дослідженні El Jilani M.M. доведена роль *ApaI*-поліморфізму з хронічним пародонтитом серед лівійського населення [22]. У метааналізі Deng H. et al., що був оснований на 15 дослідженнях і включав 2600

осіб, було вивчено роль *BsmI*, *TaqI*, *ApaI* і *FokI*-поліморфізмів у розвитку пародонтиту [23]. Автори встановили, що *AA*-генотип за *ApaI*-поліморфізмом збільшує ризик хронічного пародонтиту у 2,2 рази. Зв'язку з агресивними формами пародонтиту за жодним із вивчених поліморфізмів виявлено не було. Генотип *bb* за *BsmI*-локусом та *aa*-генотип за поліморфізмом *ApaI* асоціюються з підвищеним ризиком розвитку хронічного пародонтиту ($OR = 2,4$ та $OR = 3,4$ відповідно) у мешканців Йорданії [24]. Tobón-Arroyave S.I. et al. зв'язку поліморфних варіантів гена *VDR* з розвитком хронічного пародонтиту у населення Колумбії не знайшли. Хоча автори вказують на можливий синергічний вплив вивчених *SNP* разом з іншими факторами ризику на розвиток пародонтиту [25]. *BsmI*, *ApaI* і *TaqI*-поліморфізми не пов'язані з пародонтитом у турецькій популяції [26]. Гаплотипний аналіз показав, що певні гаплотипи *VDR* можуть бути пов'язані із ризиком тяжкого хронічного пародонтиту у японських чоловіків [27].

На сьогодні встановлено, що поліморфні варіанти *BsmI*, *ApaI* і *TaqI* знаходяться у міцному нерівноважному зчепленні [28] та формують стійкий гапоблок, певні варіанти якого виступають генетичними маркерами розвитку захворювань пародонту. Тому сучасний аналіз генетичної детермінованості пародонтиту переорієнтовується на вивчення асоціації гаплотипів із розвитком даного захворювання.

Висновки

1. *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфні варіанти гена *VDR* асоційовані з розвитком хронічного генералізованого пародонтиту в українській популяції.
2. У гомозигот за мінорним алелем *V/B*

Перспективи подальших досліджень

Оскільки сьогодні вважають, що гаплотипний аналіз є більш ефективним методом пошуку генетичних детермінант розвитку мультифакторіальних хвороб, подальші дослідження будуть

(*BsmI*-поліморфізм), гетерозигот *a/A* (*ApaI*-поліморфізм) і *T/t* (*TaqI*-поліморфізм) ризик розвитку хронічного генералізованого пародонтиту більший, ніж у гомозигот за основним алелем.

присвячені вивченню впливу гаплотипів, утворених алелями за *BsmI*, *ApaI*, *TaqI*-поліморфними варіантами гена *VDR* на розвиток захворювань пародонту.

References (список літератури)

1. DeLuca H.F. [Overview of general physiologic features and functions of vitamin D]. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;1:1689S-1696S.
2. Manchanda PK, Bid HK. [Vitamin D receptor and type 2 diabetes mellitus: Growing therapeutic opportunities]. *Indian J Hum Genet.* 2012;18(3):274–275. doi: 10.4103/0971-6866.107975
3. Abbas S, Nieters A, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. [Vitamin D receptor



- gene polymorphisms and haplotypes and postmenopausal breast cancer risk]. *Breast Cancer Research*. 2008;10(2). <https://doi.org/10.1186/bcr1994>
- Horst-Sikorska W, Kalak R, Wawrzyniak A, Marcinkowska M, Celczynska-Bajew L, Slomski R. [Association analysis of the polymorphisms of the VDR gene with bone mineral density and the occurrence of fractures]. 2007;25(5):310-319.
 - Barr R, Macdonald H, Stewart A, McGuigan F, Rogers A, Eastell R, Felsenberg D, Glüer C, Roux C, Reid DM. [Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS)]. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):457-466. doi: 10.1007/s00198-009-1019-6
 - Tajouri L, Ovcarić M, Curtin R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, Pender MP, Lea RA. [Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population]. *J Neurogenet*. 2005;19(1):25-38.
 - Tanriover MD, Tatar GB, Uluturk TD. [Evaluation of the effects of vitamin D receptor and estrogen receptor 1 gene polymorphisms on bone mineral density in postmenopausal women]. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1285–1293.
 - Sinotte M, Rousseau F, Ayotte P, Dewailly E, Diorio C, Giguère Y, Bérubé S, Brisson J. [Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case-control studies within French Canadian population]. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):975–983. doi: 10.1677/ERC-08-0056
 - Ortleppa JR, Krantz C, Kimmel M, Korff A, Vespera K, Schmitza F, Mevissena V, Janssens U, Franke A, Hanratha P, Zerresb K, Hoffmann R. [Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years]. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):90–95.
 - Martelli FS, Martelli M, Rosati C, Fanti E. [Vitamin D: relevance in dental practice]. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;1(1):15-19.
 - Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. [Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases]. *Journal of Periodontology*. 1999;70(9):1032-1038.
 - Tachi Y, Shimpuku H, Nosaka Y, Kawamura T, Shinohara M, Ueda M, Imai H, Ohura K, Sun J, Meng H. [Association of vitamin D receptor gene polymorphism with periodontal diseases in Japanese and Chinese]. *Nucleic Acids Research Supplement*. 2001;1:111-112.
 - Inagaki DK, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. [Vitamin D Receptor Alleles, Periodontal Disease Progression, and Tooth Loss in the VA Dental Longitudinal Study]. *Journal of Periodontology*. 2003; 74(2):161-167.
 - De Brito Júnior RB, Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, de Souza AP, Barros SP. [Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with periodontal disease]. *J Periodontol*. 2004;75(8):1090-1095.
 - Ji XW, Wang Y, Cao C, Zhong LJ. [Assessment of the link between Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and periodontitis: a meta-analysis in a Chinese population]. *Genet. Mol. Res*. 2016;6;15(4). Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27808388>
 - Cao XJ, He L, Meng HX, Li P, Chen ZB. *Beijing Da Xue Xue Bao*. [Relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic periodontitis]. 2015;18;47(4):697-702.
 - Zhang L, Meng HX, Zhao HS, Li QY, Xu L, Chen ZB, Shi D, Feng XH. [Correlation study on polymorphisms of vitamin D receptor gene in patients with periodontitis]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2010;18;42(1):37-40.
 - Baldini A, Nota A, Fanti E, Martelli FS, Ottomano C, Lippi G. [Association between periodontal disease and Interleukin-1 β +3953 and vitamin D receptor TaqI genetic polymorphisms in an Italian caucasian population]. *Ann Stomatol (Roma)*. 2013;25;4(2):191-195.



19. Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, Rosati C, Fanti E. [VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population]. *Arch Oral Biol.* 2011;56(12):1494-1498.
20. Borges MA, Figueiredo LC, Brito RB Jr, Faveri M, Feres M. [Microbiological composition associated with vitamin D receptor gene polymorphism in chronic periodontitis]. *Braz Oral Res.* 2009;23(2):203-208.
21. Chantarangsu S, Sura T, Mongkornkarn S, Donsakul K, Torrungruang K. [Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Smoking in the Risk of Chronic Periodontitis]. *J Periodontol.* 2016;87(11):1343-1351.
22. El Jilani MM, Mohamed AA, Zeglam HB, Alhudiri IM, Ramadan AM, Saleh SS, Elkabir M, Amer IB, Ashammakhi N, Enattah NS. [Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic periodontitis among Libyans]. *Libyan J Med.* 2015;19;10:26771. doi: 10.3402/ljm.v10.26771
23. Deng H, Liu F, Pan Y, Jin X, Wang H, Cao J. [BsmI, TaqI, ApaI, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls]. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):199-207. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01685.x
24. Karasneh JA, Ababneh KT, Taha AH, Al-Abbadi MS, Marzouka Na, Jaradat SM, Thornhill MH. [Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis in Jordanian patients]. *Eur J Oral Sci.* 2013; 21(6):551-558. doi: 10.1111/eos.12085
25. Tobón-Arroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Pineda-Trujillo N. [Association Study of Vitamin D Receptor (VDR) - Related Genetic Polymorphisms and their Haplotypes with Chronic Periodontitis in Colombian Population]. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):ZC60-ZC66. doi: 10.7860/JCDR/2017/23967.9451
26. Gunes S, Sumer AP, Keles GC, Kara N, Koprulu H, Bageci H, Bek Y. [Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis]. *Indian J Med Res.* 2008;127(1):58-64.
27. Naito M, Miyaki K, Naito T, Zhang L, Hoshi K, Hara A, Masaki K, Tohyama S, Muramatsu M, Hamajima N, Nakayama T. [Association between vitamin D receptor gene haplotypes and chronic periodontitis among Japanese men]. *Int J Med Sci.* 2007;22;4(4):216-222.
28. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB. [Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms]. *Gene.* 2004;338(2):143–156.

(received 01.09.2017, published online 29.09.2017)

(одержано 01.09.2017, опубліковано 29.09.2017)

