

Abstract

I. G. Fomenko,
E. S. Shershneva,
V. V. Khoruzhiy,
Y. I. Dubovyk,
V. Yu. Harbuzova,
*Sumy State University, Medical
Institute, 2 Rymkogo-Korsakova
str., Sumy, Ukraine*

**THE ASSOCIATION BETWEEN VDR GENE BSMI
POLYMORPHISM AND CHRONIC GENERALIZED
PERIODONTITIS DEVELOPMENT**

Introduction. To date, there is growing evidence about the role of endocrine disorders in the development of periodontal pathologies. The active form of vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25-(OH)₂D₃), is actively studied in this context. In addition to the leading role of this hormone in homeostasis of calcium and mineral metabolism in bone tissue, its important role in the processes of cell differentiation, cell growth and immunological reactions has been proved. The results of recent studies have shown the association between the density of alveolar bone tissue, osteoporosis and loss of teeth. The biological effects of 1,25-(OH)₂D₃ are realized through its interaction with the nuclear receptor VDR, which regulates the transcription of more than 500 genes in the cells of human body. The association between VDR gene polymorphisms and osteoporosis, renal osteodystrophy, diabetes mellitus type 2, psoriasis, multiple sclerosis, cardiovascular diseases, tumors of various localizations, and periodontal diseases development has been proved in many studies.

The study was a part of scientific project “The role of single nucleotide polymorphisms in development of pathological processes and diseases”, supported by the Ministry of Education and Science of Ukraine, № 0114U006297.

Purpose. To test the association between VDR gene BsmI polymorphism and chronic generalized periodontitis development (CGP).

Materials and Methods. The buccal epithelial cells of 116 patients with CGP and 67 control subjects were used. VDR gene BsmI (rs1544410) polymorphism genotyping was performed using PCR-RFLP (polymerase chain reaction with following restriction fragment length polymorphism analysis) method. Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 17.0, Chicago, IL, USA). An odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were obtained from logistic regression for dominant, recessive, superdominant and additive models of inheritance. Multivariable logistic regression was used to exclude the effect of other factors including sex, age, body mass index (BMI), diabetes mellitus type 2 (DMT2), arterial hypertension (AH) and smoking status. All statistical tests were two-sided, the value of P < 0.05 was considered as significant.

Results. Obtained genotype frequencies for BsmI polymorphism did not significantly deviate from Hardy-Weinberg equilibrium expectations both in case and control groups (P > 0.05). However the frequency of VDR BsmI genotypes in CGP patients significantly differed from the control individuals in full cohort (P = 0.046), in male (P = 0.014), non-smokers (P = 0.040) and subjects with elevated BMI (P = 0.008). After adjustment for covariates of sex, age, BMI, DMT2, AH and smoking

status significant genotypic association between *VDR* gene BsmI locus and CGP was revealed under dominant ($P_{adj} = 0.040$; $OR_{adj} = 1.960$, 95 % CI = 1.033–3.718) and additive ($P_{adj} = 0.023$; $OR_{adj} = 3.129$, 95 % CI = 1.168–8.385 – for B/B genotype) models of inheritance. Logistic regression analysis in female subgroup did not show any significant link with CGP development neither before nor after adjustment for covariates ($P > 0.05$). At the same time in male subjects significant association between *VDR* BsmI polymorphism and CGP was revealed under dominant ($P_{adj} = 0.020$; $OR_{adj} = 3.172$, 95 % CI = 1.195–8.420), recessive ($P_{adj} = 0.042$; $OR_{adj} = 9.153$, 95 % CI = 1.087–77.046), and additive ($P_{adj} = 0.022$; $OR_{adj} = 12.626$, 95 % CI = 1.446–110.249 – for B/B genotype) models.

Conclusion. *VDR* gene BsmI polymorphism is associated with chronic generalized periodontitis development in the Ukrainian population. The risk of mentioned disease in B/B genotype carries is higher compared to b/b homozygotes. Male gender and overweight increase the likelihood of the chronic generalized periodontitis occurring in BsmI minor B allele carriers.

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

Corresponding author: 4webmaster4@gmail.com

Резюме

І. Г. Фоменко,
Є. С. Шершнева,
В. В. Хоружий,
Є. І. Дубовик,
В. Ю. Гарбузова,

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

ЗВ'ЯЗОК BSMI-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Наведено результати вивчення BsmI-поліморфізму гена *VDR* у 116 хворих із хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП) та 67 осіб контрольної групи. Встановлено, що BsmI-поліморфний варіант гена *VDR* асоційований із розвитком ХГП в українській популяції. У гомозигот за мінорним алелем (B/B) ризик розвитку ХГП більший, ніж у гомозигот за основним алелем (b/b). Чоловіча стать та надмірна вага підвищують ймовірність настання ХГП у носіїв мінорного B-алеля за поліморфним сайтом BsmI гена *VDR*.

Ключові слова: рецептор вітаміну D (*VDR*), поліморфізм генів, хронічний генералізований пародонтит (ХГП).

Резюме

И. Г. Фоменко,
Е. С. Шершнева,
В. В. Хоружий,
Е. И. Дубовик,
В. Ю. Гарбузова,

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

СВЯЗЬ BSMI-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VDR С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Представлены результаты изучения BsmI-полиморфизма гена *VDR* у 116 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и 67 лиц контрольной группы. Установлено, что BsmI-полиморфный вариант гена *VDR* ассоциирован с развитием ХГП в украинской популяции. У гомозигот по мінорному аллелю (B/B) риск развития ХГП больше, чем у гомозигот по основному аллелю (b/b). Мужской пол и избыточный вес повышают вероятность развития ХГП у носителей мінорного B-аллеля по полиморфному сайту BsmI гена *VDR*.

Ключевые слова: рецептор витамина D (*VDR*), полиморфизм генов, хронический генерализованный пародонтит (ХГП).

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



Вступ

Захворювання пародонту – одна з найпоширеніших патологій порожнини рота серед населення незалежно від вікової, статевої або географічної приналежності індивідуума. Незважаючи на широкий спектр сучасних технологій та методів, проблема профілактики і лікування хвороб пародонту залишається невирішеною [1]. За даними експертів ВООЗ захворювання пародонту зустрічаються практично в усіх осіб після 40 років: у 90% населення планети виявляються ознаки гінгівіту, у 50% – пародонтит середнього і у 3% – пародонтит тяжкого ступеня. Крім того, слід також відзначити, що все частіше відзначається важкий перебіг пародонтиту зі збільшенням числа пацієнтів з агресивними формами захворювання. Останнім часом з'явилося багато досліджень, що вказують на зв'язок хвороб пародонту з порушеннями метаболізму кісткової тканини. Так, у пацієнтів з масивною втратою мінеральної щільності кісток відзначається достовірне підвищення ризику важких форм генералізованого пародонтиту. Виявлена кореляція між втратою щільності кісткової тканини в периферичному скелеті і її втратою в щелепах [2; 3]. Сьогодні вважають, що однією з причин розвитку патологій пародонту є ендокринні порушення. Активно вивчається у цьому контексті гормонально активна форма вітаміну D – 1,25-дигідрокси-холекальциферол ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$). Крім провідного значення гормону в гомеостазі кальцію і мінеральному обміні в кістковій тканині, доведена його важлива роль у процесах клітинної диференціації, клітинного росту та імунологічних реакціях [4]. Результати останніх досліджень демонструють зв'язок між щільністю альвеолярної кісткової тканини, остеопорозом і втратою зубів. Згідно сучасних уявлень, $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ не тільки координує кістковий метаболізм, але й функціонує як протизапальний засіб і стимулює утворення антимікробних факторів [4]. Однак результати вивчення позакісткових ефектів $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ достатньо суперечливі і неоднозначні, що вимагає проведення подальших досліджень, у тому числі й за умов розвитку захворювань пародонту.

Біологічні ефекти $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ реалізуються через його взаємодію з ядерним рецептором VDR, який регулює транскрипцію понад 500 генів в організмі людини. У багатьох дослідженнях доведена асоціація поліморфних варіантів гена VDR із розвитком остеопорозу, нирко-

вої остеодистрофії, цукрового діабету 2-го типу, псоріазу, розсіяного склерозу, серцево-судинних захворювань, пухлин різної локалізації та захворювань пародонту [5–12].

Представлену роботу виконано в рамках науково-дослідної теми «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб» (держ. реєстр. номер 0114U006297).

Мета дослідження – провести аналіз зв'язку BsmI-поліморфізму гена VDR із розвитком хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП).

Матеріал і методи. У роботі використано букальний епітелій 116 хворих із ХГП 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'ясувалися вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), 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.

Для генотипування у пацієнтів спеціальним зондом забирали букальний епітелій з внутрішньої поверхні щок. 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.

Визначення BsmI (rs1544410) поліморфізму гена VDR проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для цього ділянку гена ампліфікували за допомогою пари специфічних праймерів («Metabion», Німеччина): прямого (sense) – 5'-AGGGAGACGTAGCAAAAGGAG-3' і зворотного (antisense) – 5'-TGTCCCAAGGTCACAATAAC-3'. Для ампліфікації брали 50–100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Тақ-полімерази («ThermoFisher Scientific», США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Ампліфікація фрагмента складалася з 33 циклів: денатурація – 94 °C (50 с), гібридизація праймерів – 60 °C (45 с) та елонгація – 72 °C (1 хв). Пізніше 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 °C упродовж 20 годин із 2 ОД рестриктази BsmI («ThermoFisher Scientific», США), у буфері R такого складу: 10 мМ трис-НСІ (рН 8,5), 10 мМ хлориду магнію, 100 мМ хлориду калію та 0,1 мг/мл альбуміну. 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. Ампліфікати та продукти рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13

А; 210 V) проводили впродовж 30 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Для порівняння розподілу алелів і генотипів у дослідній та контрольній групах, а також для перевірки відповідності цих розподілів рівновазі Харді-Вайнберга застосовували χ^2 -критерій Пірсона. З метою встановлення ризику розвитку ХГП розраховували відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) для чотирьох моделей успадкування: домінантна (референс – гомозиготи за основним b-алелем), рецесивна (референс – генотипи із основним b-алелем), наддомінантна (референс – гомозиготи за основним b- та мінорним B-алелями) та адитивна (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним B-алелем проти гомозигот за основним b-алелем в якості референсного генотипу). Такі фактори як вік, стать, ІМТ, паління, цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та артеріальна гіпертензія (АГ) були застосовані в якості коваріат під час мультиваріабельного логістичного регресійного аналізу. Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження та їх обговорення.

Генотипування хворих із ХГП та пацієнтів контрольної групи за BsmI-поліморфізмом 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 рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 1). Показано, що співвідношення основних і мінорних алелів в обох групах за вивченими поліморфізмом істотно не відрізняються від очікуваних ($P > 0,05$).

Порівняння частоти різних варіантів генотипів за BsmI-локусом у контрольній групі і серед хворих з ХГП дало такі результати: співвідношення генотипів b/b, b/B і B/B у 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 ХГП та контрольною групою.



Таблиця 1 – Частота алельних варіантів і алелів за BsmI-поліморфізмом гена VDR у контрольній групі і у хворих із ХГП

Генотип	Контрольна група	Хворі з ХГП
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

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

Аналіз з урахуванням статі пацієнтів показав, що частота генотипів b/b, b/B і B/B у жінок контрольної групи достовірно не відрізнялася від такої в осіб жіночої статі з ХГП (P = 0,765) (табл. 2). Щодо чоловіків, то в цій підгрупі були отримані інші результати. Так, співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і

гомозигот за мінорним алелем у групі контролю становило 58,7 %, 37,9 %, 3,4 %, а серед хворих з ХГП – 31,5 %, 43,9 %, 24,6 % відповідно. Таким чином, розподіл генотипів у осіб чоловічої статі з ХГП достовірно відрізняється від осіб контрольної групи (P = 0,014).

Таблиця 2 – Розподіл генотипів за BsmI-поліморфізмом гена VDR в осіб контрольної групи та пацієнтів із ХГП з різними факторами ризику

Генотип	Стать			
	Жінки		Чоловіки	
	ХГП (-)	ХГП (+)	ХГП (-)	ХГП (+)
b/b, n (%)	16 (42,1)	21 (35,6)	17 (58,7)	18 (31,5)
b/B, n (%)	16 (42,1)	26 (44,1)	11 (37,9)	25 (43,9)
B/B, n (%)	6 (15,8)	12 (20,3)	1 (3,4)	14 (24,6)
	P = 0,765		P = 0,014	
Генотип	Паління			
	Не палять		Палять	
	ХГП (-)	ХГП (+)	ХГП (-)	ХГП (+)
b/b, n (%)	22 (52,4)	19 (28,8)	11 (44,0)	20 (40,0)
b/B, n (%)	16 (38,1)	34 (51,5)	11 (44,0)	17 (34,0)
B/B, n (%)	4 (9,5)	13 (19,7)	3 (12)	13 (26,0)
	P = 0,040		P = 0,360	
Генотип	Індекс маси тіла (ІМТ)			
	ІМТ < 25		ІМТ ≥ 25	
	ХГП (-)	ХГП (+)	ХГП (-)	ХГП (+)
b/b, n (%)	20 (42,6)	22 (40,0)	13 (65,0)	17 (27,9)
b/B, n (%)	21 (44,7)	22 (40,0)	6 (30,0)	29 (47,5)
B/B, n (%)	6 (12,8)	11 (20,0)	1 (5,0)	15 (24,6)
	P = 0,616		P = 0,008	

Примітки: n – кількість пацієнтів; показник P розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона



Вивчення частоти BsmI-поліморфних варіантів у осіб контрольної групи та хворих з ХГП залежно від звички палити виявило існування різниці у розподілі генотипів b/b, b/B і B/B серед осіб, що не палять (52,4 %, 38,1 %, 9,5 % у контролі проти 28,8 %, 51,5 %, 19,7 % у групі хворих з ХГП; $P = 0,040$) та її відсутність серед курців ($P = 0,360$).

Аналіз з урахуванням ІМТ пацієнтів показав, що співвідношення генотипів b/b, b/B і B/B у осіб з ІМТ < 25 контрольної групи достовірно не відрізнялося від такого в осіб з ХГП ($P = 0,616$).

Щодо осіб з ІМТ ≥ 25 , то частота гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем у групі контролю становила 65 %, 30 %, 5 %, а серед хворих з ХГП – 27,9 %, 47,5 %, 24,6 % відповідно. Таким чином, розподіл генотипів у осіб з ІМТ ≥ 25 з ХГП достовірно відрізнявся від осіб контрольної групи ($P = 0,008$).

Використання методу логістичної регресії дозволило розрахувати ризик настання ХГП у пацієнтів залежно від наявності в них конкретного генотипу за BsmI-сайтом гена VDR (табл. 3).

Таблиця 3 – Аналіз асоціації поліморфного сайту BsmI гена VDR із розвитком ХГП з урахуванням різних моделей успадкування

Модель	$P_{\text{спост}}$	OR _{спост} (95% CI)	$P_{\text{попр}}$	OR _{попр} (95% CI)
Домінантна	0,038	1,916 (1,036–3,543)	0,040	1,960 (1,033–3,718)
Рецесивна	0,047	2,476 (1,011–6,068)	0,058	2,445 (0,969–6,168)
Наддомінантна	0,629	1,162 (0,631–2,140)	0,565	1,207 (0,636–2,291)
Аддитивна ^a	0,162	1,598 (0,828–3,085)	0,156	1,645 (0,827–3,272)
	0,019	3,143 (1,210–8,165)	0,023	3,129 (1,168–8,385)
Жінки				
Домінантна	0,520	1,316 (0,570–3,036)	0,435	1,428 (0,583–3,498)
Рецесивна	0,575	1,362 (0,463–4,002)	0,498	1,482 (0,475–4,620)
Наддомінантна	0,849	1,083 (0,475–2,469)	0,819	1,109 (0,457–2,692)
Аддитивна	0,642	1,238 (0,503–3,047)	0,577	1,318 (0,500–3,480)
	0,483	1,524 (0,470–4,940)	0,398	1,709 (0,494–5,920)
Чоловіки				
Домінантна	0,018	3,069 (1,216–7,751)	0,020	3,172 (1,195–8,420)
Рецесивна	0,038	9,116 (1,135–73,252)	0,042	9,153 (1,087–77,046)
Наддомінантна	0,599	1,278 (0,512–3,190)	0,535	1,370 (0,507–3,700)
Аддитивна ^a	0,123	2,146 (0,813–5,666)	0,144	2,169 (0,768–6,126)
	0,018	13,222 (1,565–111,743)	0,022	12,626 (1,446–110,249)

Примітки. CI – довірчий інтервал; $P_{\text{спост}}$ – спостережене значення P (без поправки на коваріати); OR_{спост} – спостережене відношення шансів; $P_{\text{попр}}$ – значення P після поправки на вік, стать, звичку палити, ІМТ, ЦД2 та АГ у загальній групі; на вік, звичку палити, ІМТ, ЦД2 та АГ у підгрупах за статтю; OR_{попр} – відношення шансів після поправки на коваріати.

^a Перший рядок в адитивній моделі відображає порівняння між bV- та bb-генотипами, другий рядок – між BV- та bb-генотипами.

Так, під час аналізу без поправки на коваріати було встановлено, що у носіїв мінорного В-алеля ймовірність настання пародонтиту в 1,92 рази (95% CI = 1,036–3,543; $P_{\text{спост}} = 0,038$), а у гомозигот В/В – у 3,14 рази (95% CI = 1,210–8,165; $P_{\text{спост}} = 0,019$) вища, ніж у гомозигот за

основним b-алелем (відповідно до домінантної та адитивної моделей успадкування). Аналіз у рамках рецесивної моделі показав, що у гомозигот В/В ризик розвитку ХГП у 2,48 рази (95% CI = 1,011–6,068; $P_{\text{спост}} = 0,047$) більший, ніж у носіїв основного b-алеля. Після поправки на вік,



стать, ІМТ, звичку палити, наявність ЦД2 та АГ статистично значущий зв'язок був виявлений для домінантної ($OR_{\text{попр}} = 1,960$; $95\% \text{ CI} = 1,033\text{--}3,718$; $R_{\text{попр}} = 0,040$) та адитивної (для В/В-генотипу: $OR_{\text{попр}} = 3,129$; $95\% \text{ CI} = 1,168\text{--}8,385$; $R_{\text{попр}} = 0,023$) моделей успадкування. Застосування бінарної та мультіваріабельної логістичної регресії для встановлення генотипної асоціації BsmI-локусу гена VDR із ризиком настання ХГП серед осіб жіночої статі не дало змогу встановити статистично значущого зв'язку в рамках жодної моделі успадкування ($P > 0,05$). Поряд з цим аналіз окремо серед чоловіків показав, що існує асоціація досліджуваного поліморфного сайту із ймовірністю настання хронічного пародонтиту в рамках домінантної, рецесивної та адитивної моделей як до, так і після врахування таких факторів як вік, ІМТ, звичка палити, наявність ЦД2 та АГ. Так, було виявлено, що ризик розвитку ХГП у носіїв В-алеля у 3,17 рази ($95\% \text{ CI} = 1,195\text{--}8,420$; $R_{\text{попр}} = 0,020$), а у гомозигот В/В – у 12,63 рази ($95\% \text{ CI} = 1,446\text{--}110,249$; $R_{\text{попр}} = 0,022$) вищий, ніж у гомозигот b/b. Разом з цим також було показано, що у власників В/В-генотипу ймовірність настання ХГП у 9,15 рази ($95\% \text{ CI} = 1,087\text{--}77,046$; $R_{\text{попр}} = 0,042$) вища, якщо порівнювати з носіями b-алеля.

Висновки

1. BsmI-поліморфний варіант гена VDR асоційований із розвитком хронічного генералізованого пародонтиту в українській популяції. У гомозигот за мінорним алелем В/В ризик розвитку цього захворювання більший, ніж у гомози-

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи важливе місце хвороб пародонту у сучасній стоматології, яке обумовлене їх значною поширеністю, несприятливим впливом на організм, недосконалістю методів діагностики та лікування, а також доведене значення ролі

Питання генетичної детермінованості пародонтиту та пошук можливих генів-кандидатів останнім часом є одним із основних у сучасній стоматології. Особлива увага приділяється вивченню впливу поліморфізму генів, у тому числі й гену VDR, на ризик виникнення і прогресії захворювань пародонту. Отримана ціла низка результатів, які підтверджують асоціацію поліморфних варіантів гена VDR з розвитком пародонтиту. Так, дані, отримані у нашій роботі, доводять зв'язок BsmI-поліморфного варіанту гена VDR з розвитком ХГП в українській популяції. Виявлена асоціація BsmI-поліморфізму з клінічною втратою прикріплення при захворюваннях пародонту у бразильського населення [13]. У китайському дослідженні доведений зв'язок BsmI-сайту із важкими формами пародонтиту [14]. Генотип b/b за BsmI-локусом асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хронічного пародонтиту у мешканців Йорданії [15]. У той час не знайдено зв'язку поліморфних варіантів гена VDR із настанням хронічного пародонтиту у населення Колумбії [16]. Також BsmI-поліморфізм не пов'язаний із пародонтитом у турецькій популяції [17]. Відмінність отриманих результатів може бути пов'язана з генетичної різноманітністю вибірок, різними параметрами порівняння і свідчить про необхідність подальшого вивчення даного генетичного маркеру.

гот за основним алелем.

2. Чоловіча стать та надмірна вага підвищують ймовірність настання хронічного генералізованого пародонтиту в носіїв мінорного В-алеля за поліморфним сайтом BsmI гена VDR.

генетичних чинників у розвитку захворювання, подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення асоціації поліморфних варіантів гена VDR та поліморфних варіантів інших генів-кандидатів з розвитком хронічного генералізованого пародонтиту.

References (список літератури)

1. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM. [Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial]. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85(6):1586–1591.
2. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. [Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer]. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008;24(1):139–149.
3. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E. [Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies]. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15(9):1688–1695.



4. DeLuca HF. [Overview of general physiologic features and functions of vitamin D]. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;1:1689S-1696S.
5. 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
6. 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>
7. 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.
8. 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
9. Tajouri L, Ovaric M, Curtain 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.
10. 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.
11. 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
12. Ortlepp 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. 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
17. Gunes S, Sumer AP, Keles GC, Kara N, Koprulu H, Bagci H, Bek Y. [Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis]. *Indian J Med Res.* 2008;127(1):58-64.

(received 12.12.2017, published online 09.01.2018)

(одержано 12.12.2017, опубліковано 09.01.2018)

