

Ключевые слова: кардиоинтервалография, математическое моделирование, здоровые женщины, эукинетический тип гемодинамики, антропометрические и соматотипологические показатели.

Cherepakha O.L.

MATHEMATICAL MODELING BY STEPWISE REGRESSION ANALYSIS OF CARDIOINTERVALOGRAPHY NORMATIVE INDICES OF THE 26-35 YEAR-OLD FEMALES WITH EUKINETIC TYPE OF HEMODYNAMIC

Summary. Models of cardiointervalography (CIG) parameters which are the most often used in clinic were built in the healthy urban 26-35 year-old females with eukinetic type of hemodynamic based on peculiarities of their anthropometrical and somatotypological indices. In females with eukinetic type of hemodynamic from 9 possible models were built 8 statistically significant ones with CIG indices. These models have practical importance for medicine and their coefficients of determination are from 0,653 to 0,746. Most often in these models are occurred cephalometric sizes, age and skinfold thickness.

Key words: cardiointervalography, healthy females, eukinetic type of hemodynamic, anthropometric and somatotypological parameters, mathematical modeling.

Стаття надійшла до редакції 23.11.2014 р.

Черепакха Олена Леонідівна - к.мед.н., асистент кафедри гістології Вінницького нац. мед. у-ту ім. М.І. Пирогова; elsalena@mail.ru

© Пугач М.М.

УДК: 616.391-053.3:577.161.2:613.25

Пугач М.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВІТАМІН D-ДЕФІЦИТНИЙ РАХІТ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ: КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ

Резюме. Робота присвячена вивченню розподілу варіантних алелей гена VDR у дітей з вітамін D-дефіцитним рахітом та аналізу впливу генотипів поліморфізму даного гена на перебіг та тяжкість захворювання. Виявлено, що носійство алеля G в гомо- або гетерозиготному стані (G/G+A/G) у хворих вітамін D-дефіцитним рахітом збільшує ризик захворювання у дітей першого року життя в українській популяції. Дане положення, ймовірно, стверджує про роль генетичних чинників, зокрема, поліморфізму гена VDR в розвитку вітамін D-дефіцитного рахіту.

Ключові слова: діти, вітамін D-дефіцитний рахіт, VDR.

Вступ

21-е століття стало свідком розширення наших знань про метаболізм вітаміну D, його різноманітні молекулярні ефекти на кісткову систему й організм в цілому та обґрунтування патологічних процесів, модульованих його дефіцитом [Morris, 2014].

Пошук літературних джерел виявив чисельні сучасні наукові праці, присвячені вивченню нових біологічних ролей вітаміну D. Відомо, що більшість клітин в організмі людини має рецептори до даної речовини [Soares et al., 2012]. Крім класичних органів-мішеней (кістки, кишківник, нирки), рецептори вітаміну D (VDR) були виявлені в жировій тканині, імунних клітинах, серці, ендотелії судин, мозку, підшлунковій та парашитоподібній залозах, шкірі та інших органах [Roth et al., 2011]. Різними дослідженнями було встановлено, що, окрім основної функції, яка полягає в всмоктуванні кальцію в кишківнику та ремоделюванні кісток, вітамін D відіграє важливу роль у всіх системах організму, а саме: впливає на регуляцію клітинного циклу, гальмування клітинної проліферації, стимуляцію функції макрофагів та синтезу антимікробних пептидів, секрецію інсуліну, регуляцію ренін-ангіотензинової системи, згортання крові, фібриноліз, функціонування серцевого м'яза, розвиток скелетної мускулатури та інші, завдяки чому запобігає роз-

витку та знижує ризик цілого ряду захворювань [Спиричев, Громова, 2012].

Поява аналітичних даних про VDR сприяє новому направленню у більш поглибленому вивченні багатьох захворювань, у тому числі і вітамін D-дефіцитного рахіту. Відомо, що VDR кодується геном VDR, для якого характерний генетичний поліморфізм, тобто існування різних алельних варіантів цього гена в популяції. Поширеність поліморфізму гену VDR має расово-етнічні розбіжності. Нещодавні дослідження показали, що в метаболічних порушеннях важливу роль можуть відігравати і генетичні фактори, які обумовлюють схильність до вітамін D-дефіцитного рахіту [Zhang et al., 2013]. Проте, лише в декількох наукових працях вивчався взаємозв'язок між рецепторами вітаміну D та вітамін D-дефіцитним рахітом [Kaneko et al., 2007; Baroncelli et al., 2008; Bora et al., 2008; Gong et al., 2010]. Найбільш часто досліджувані локуси включають Apal, Taql, BsmI та FokI. Але результати асоціації мають суперечливі висновки.

Мета роботи - оцінити розподіл варіантних алелей гена VDR у дітей з вітамін D-дефіцитним рахітом та провести аналіз впливу генотипів поліморфізму гена VDR на перебіг та тяжкість захворювання.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі інфекційно-боксованого відділення для дітей раннього віку обласної дитячої клінічної лікарні м. Вінниці. Під наглядом знаходились 56 дітей віком від 3 до 12 місяців, які мали клінічні ознаки вітамін D-дефіцитного рахіту. Контрольна група сформована з 20 практично здорових дітей аналогічного віку.

Молекулярно-генетичне дослідження проводилось у відділі епігенетики на базі ДУ "Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України". Для проведення генетичного аналізу із венозної крові обстежуваних осіб за допомогою стандартного фенолхлороформного методу було виділено ДНК. Поліморфні варіанти гена VDR визначали методом ПЛР в режимі реального часу з використанням тест-систем компанії "Applied Biosystems".

Статистичну обробку отриманих результатів виконали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 17.0. Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді - Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння частот алелей між досліджуваними групами використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йетса на безперервність за кількості ступенів свободи, рівній 1. Порівняння частоти генотипів між досліджуваними групами проводили шляхом аналізу таблиць спряженості за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (OR) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Серед обстежених пацієнтів переважали хлопчики (64,4%). За віком домінували діти від 3 до 6 місяців (61,8%). Середній вік дітей основної групи склав $5,5 \pm 1,7$ місяців, групи контролю - $6,2 \pm 1,5$ місяців.

За результатами генетичного тестування нами були встановлені частоти варіантів генотипів і алелей гена VDR, які мали місце у дітей основної та контрольної груп й проведений їх порівняльний аналіз (табл. 1).

Розподіл частоти генотипів за досліджуваним геном у групах спостереження відповідає теоретично очікуваному по рівновазі Харді - Вайнберга. При визначенні поліморфізму гена VDR частота генотипів, які зустрічались, наступна: у хворих вітамін D-дефіцитним рахітом G/G - 42,8%; A/G - 37,5%; A/A - 19,7%, у практично здорових дітей G/G - 10%; A/G - 65%; A/A - 25%. У подальшому проведено порівняння поліморфних варіантів гена VDR у обстежених дітей. Так, гетерозиготний варіант A/G у дітей основної групи фіксувався віро-

гідно рідше, ніж у дітей контрольної групи (37,5% проти 65%, $\chi^2=3,876$, $p < 0,05$); гомозиготний варіант G/G був на рівнях 42,8% та 10% відповідно групам і зустрічався значно частіше у хворих вітамін D-дефіцитним рахітом, ніж у здорових дітей ($\chi^2=6,41$, $p < 0,05$). Однак, нами не відмічено значимих розбіжностей носійства гомозиготного варіанту A/A між групами.

Відмінності в частоті алелей у вибірці пацієнтів з вітамін D-дефіцитним рахітом та контрольній вибірці є достовірними, як при аналізі алеля A ($\chi^2=4,11$, $p < 0,05$), так і алеля G ($\chi^2=7,32$, $p < 0,05$). При цьому носіїв алеля G (A/G+ G/G) серед дітей з вітамін D-дефіцитним рахітом майже на третину більше, ніж серед практично здорових дітей. Наші дані показали, що носійство алеля G в гомо- або гетерозиготному стані (G/G+A/G) у хворих вітамін D-дефіцитним рахітом збільшує ризик захворювання (OR = 1,302; 95% ДІ 0,55-3,028). Тоді як за відсутності даного алеля (G/G) ризик приблизно на третину зменшувався (OR=0,816; 95% ДІ 0,485-1,372).

Нами були розглянуті особливості клінічного перебігу рахіту у обстежених дітей. На основі проведеного аналізу встановлено, що у більшості дітей основної групи (47 дітей (83,9%)) перебіг рахіту був підгострим. Аналіз розподілу генотипів по поліморфізму гена VDR залежно від перебігу захворювання виявив, що при гострому перебігу рахіту частота генотипів G/G становила 33,3%, A/G - 55,5%, A/A - 11,2%, тоді як при підгострому перебігу - G/G - 44,6%, A/G - 34%, A/A - 21,4% відповідно. У подальшому нами проведено порівняння частот алелей і генотипів у обстежених дітей. Так виявлено, що в дітей із підгострим перебігом вітамін D-дефіцитного рахіту гетерозиготії складала 34% проти 55,5% у дітей із гострим перебігом ($p < 0,05$). Разом з тим, нами не було виявлено вірогідної різниці при порівнянні частот гомозиготних алелей у дітей залежно від перебігу захворювання.

У клінічній картині захворювання переважав легкий ступінь тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту і був встановлений у більшості обстежених (89,2%) дітей. Середньоважкий рахіт мали 10,8% дітей, клінічних форм тяжкого ступеня рахіту нами не було зафіксовано серед дітей основної групи. При легкому ступені тяжкості захворювання частота генотипів становила - G/G - 41,2%, A/G - 39,2%, A/A - 19,6%, тоді як при середньоважкому вітамін D-дефіцитному рахіті - G/G

Таблиця 1. Спектр варіантів ДНК-маркерів гена VDR у обстежених дітей.

Ген	Варіанти генотипів та алелей	Основна група (n=56)		Контрольна група (n=20)		Рівень значимості розбіжностей з контрольною групою (p)
		абс. число	частота, $P \pm m$ (%)	абс. число	частота, $P \pm m$ (%)	
VDR	генотип	A/A	11	19,7 \pm 5,3	5	25 \pm 9,91
		A/G	21	37,5 \pm 6,46	13	65 \pm 11,81
		G/G	24	42,8 \pm 6,61	2	10 \pm 6,88
	алель	A	43	38,4 \pm 6,31	23	57,5 \pm 11,35
		G	69	61,6 \pm 8,40	17	42,5 \pm 4,43

- 60%, A/G - 20%, A/A - 20%. Аналіз розподілу генотипів по поліморфізму гену VDR залежно від ступеня рахітичного процесу, показав, що серед дітей із середньоважким рахітом гомоносії алеля G склали 60% проти 41,2% у дітей із захворюванням легкого ступеня тяжкості ($p < 0,05$). Вірогідна різниця була виявлена при порівнянні гетероносіїв, які становили 20% випадків серед хворих середнього ступеня тяжкості проти 39,2% у дітей з рахітом легкого ступеня. Однак, нами не було виявлено достовірних розбіжностей при порівнянні частот гомозиготних алелей A у дітей залежно від тяжкості вітамін D-дефіцитного рахіту.

Список літератури

- Спиричев В.Б. Вітамін D и его синергисты / В.Б. Спиричев, О.А. Громова // Земский врач. - 2012. - № 2. - С. 33 - 38.
- Correlation between vitamin D receptor genetic polymorphism and 25-hydroxyvitamin D3 in vitamin D deficiency rickets / Y.G. Gong, Y.N. Li, W.H. Zhang [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. - 2010. - Vol. 14 (7). - P. 544 - 546.
- Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight / M.J. Soares, L.L. Murhadi, A.V. Kurpad [et al.] // Obes. Rev. - 2012. - Vol. 13 (7). - P. 592 - 605.
- Morris H.A. Vitamin D activities for health outcomes / H.A. Morris // Ann. Lab. Med. - 2014. - Vol. 34 (3). - P. 181 - 6.
- Receptor gene polymorphisms in Turkish children with vitamin D deficient rickets / G. Bora, B. Ozkan, D. Dayangac-Erden [et al.] // Turk. J. Pediatr. - 2008. - Vol. 14 (1). - P. 30 - 33.
- Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children / Y. Zhang, S. Yang, Y. Liu [et al.] // BMC Med. Genet. - 2013. - Vol. 30 (14). - P. 101.
- Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition / G.I. Baroncelli, A. Bereket, M. El Kholy [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 14 (5). - P. 1743 - 1750.
- Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines / C.L. Roth, C. Elfers, M. Kratz [et al.] // J. Obes. - 2011. - 495101. doi: 10.1155/2011/495101. Epub 2011.
- Vitamin D receptor polymorphism among rickets children in Mongolia / A. Kaneko, V. Urnaa, K. Nakamura [et al.] // J. Epidemiol. - 2007. - Vol. 17 (1). - P. 25 - 29.

Пугач М.М.

ВИТАМИН D-ДЕФИЦИТНЫЙ РАХИТ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Резюме. Работа посвящена изучению распределения вариантных аллелей гена VDR у детей с витамин D-дефицитным рахитом и анализу влияния генотипов полиморфизма данного гена на течение и тяжесть заболевания. Выявлено, что носительство аллеля G в гомо или гетерозиготном состоянии (G/G + A/G) у больных витамин D-дефицитным рахитом увеличивает риск заболевания у детей первого года жизни в украинской популяции. Данное положение, вероятно, утверждает о роли генетических факторов, в частности, полиморфизма гена VDR в развитии витамин D-дефицитного рахита.

Ключевые слова: дети, витамин D-дефицитный рахит, VDR.

Pygach M.M.

VITAMIN D-DEFICIENT RICKETS IN INFANTS - CLINICAL AND GENETIC PARALLELS

Summary. This is a study of the distribution of the VDR gene variant alleles in children with the vitamin D-deficient rickets, and the analysing of influence of this gen genotype polymorphism on course and severity of the disease. This research indicated that the presence of the G allele in homo or heterozygous states (G/G + A/G) in individuals suffering from D-deficient rickets increases the risk of the disease for infants in Ukrainian population. This study probably confirms the role of genetic factors, particularly, polymorphism of the VDR gene for vitamin D-deficient rickets development.

Key words: children, vitamin D-deficient rickets, VDR.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2014 р.

Пугач Марина Миколаївна - аспірант кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 063 317-84-15; m_a_r_i@mail.ru

© Заїчко Н.В., Юрченко П.О.

УДК: 546.221.1: 616.83: 616.153

Заїчко Н.В., Юрченко П.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ ВІТАМІНІВ B₆, B₉, B₁₂ ТА ЕСМІНУ НА СИСТЕМУ ГІДРОГЕНСУЛЬФІДУ В МОЗКУ ЩУРІВ З ІЗОЛЬОВАНОЮ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

Резюме. Досліджено вплив вітамінів B₆, B₉, B₁₂ та полімікроелементного препарату есміну на вміст H₂S, активність H₂S-