

Х.Б. Наконечна

Статус вітаміну D та поліморфізм гена VDR у дітей із гастродуоденальною патологією

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025).1(145): 42-46. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).4246

For citation: Nakonechna KB. (2025). Vitamin D status and VDR gene polymorphism in children with gastroduodenal pathology. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(145): 42-46. doi: 10.15574/SP.2025.1(145).4246.

Встановлено взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком захворювань. Вітамін D впливає на організм через зв'язок із рецепторами до вітаміну D (VDR). Ген VDR спостерігається в більшості тканин організму, у тому числі в травній системі.

Мета – вивчити зв'язок захворювань гастродуоденальної ділянки з гіповітамінозом D та поліморфізмом гена VDR у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 104 дитини з гастродуоденальною патологією у віці 6–17 років (основна група) і 38 практично здорових пацієнтів, госпіталізованих на планове оперативне втручання з приводу пахвинної грижі (контрольна група). В усіх дітей визначено рівень вітаміну D і поліморфізм гена VDR. Для порівняння між групами використано точний критерій Фішера (Fisher exact p, two-tailed) і критерій χ^2 Пірсона. Результати порівняння груп прийнято достовірними за $p < 0,05$.

Результати. У дітей із гастродуоденальною патологією нормальний рівень вітаміну D (≥ 30 нг/мл) визначили у 21 (20,2%) пацієнта, а знижений – у 83 (79,8%) дітей. У хворих із нормальним і зниженим рівнями вітаміну D критерій χ^2 становив для генотипів поліморфізмів Apal – $\chi^2 = 0,295$, $p > 0,05$ та TaqI гена VDR – $\chi^2 = 5,099$, $p > 0,05$, натомість критерій Фішера за наявності генотипу Tt поліморфізму TaqI становив $p = 0,0465$. Розподіл фактичних частот варіантів генотипів Apal гена VDR між основною і контрольною групами за рахунок різниці в розподілі AA та aa генотипів за критерієм χ^2 показав вірогідні відмінності – $\chi^2 = 8,317$, $p = 0,016$. Для поліморфізму TaqI VDR-гена емпіричне значення критерію χ^2 становило 3,931, $p = 0,14$.

Висновки. У дітей із гастродуоденальною патологією слід корегувати рівень вітаміну D. Генотип Tt поліморфізму TaqI гена VDR є імовірним предиктором вітаміну D-дефіцитного стану в дітей із гастродуоденальною патологією. У дітей із генотипом AA поліморфізму Apal гена VDR простежується зворотній зв'язок щодо імовірності виникнення захворювань гастродуоденальної зони, а натомість із генотипом aa – пряма позитивна асоціація.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, гастродуоденальна патологія, вітамін D, поліморфізм гена VDR.

Vitamin D status and VDR gene polymorphism in children with gastroduodenal pathology

K.B. Nakonechna

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The relationship between vitamin D deficiency and the development of diseases has been established. It exerts its influence on the body through its connection with vitamin D receptors (VDR). The VDR gene is found in most tissues of our body, including the digestive system.

Aim – to study the association of gastroduodenal diseases with hypovitaminosis D and VDR gene polymorphism in children.

Materials and methods. 104 children with gastroduodenal pathology aged 6–17 years (main group) and 38 practically healthy patients admitted for elective surgical intervention for inguinal hernia (control group) were examined. The level of vitamin D and VDR gene polymorphism were determined in all children. For comparison between groups, Fisher's exact p-value (two-tailed) and Pearson's chi-square test (χ^2) were used. The results of the comparison between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. In children with gastroduodenal pathology, a normal level of vitamin D (≥ 30 ng/ml) was found in 21 (20.2%) patients, and a reduced level in 83 (79.8%). In patients with normal and reduced levels of vitamin D, the chi-square test for Apal polymorphism genotypes was $\chi^2 = 0.295$, $p > 0.05$, and for TaqI VDR gene polymorphism it was $\chi^2 = 5.099$, $p > 0.05$, while Fisher's exact test for the presence of the Tt genotype of TaqI polymorphism was $p = 0.0465$. The distribution of actual frequencies of Apal VDR gene polymorphism genotypes between the main and control groups, due to the difference in the distribution of AA and aa genotypes according to the chi-square test, showed significant differences – $\chi^2 = 8.317$, $p = 0.016$. For TaqI VDR gene polymorphism, the empirical value of the chi-square test was 3.931, $p = 0.14$.

Conclusions. Children with gastroduodenal pathology need vitamin D level correction. The Tt genotype of TaqI VDR gene polymorphism is a likely predictor of vitamin D deficiency in children with gastroduodenal pathology. In children with the AA genotype of Apal VDR gene polymorphism, an inverse relationship is observed regarding the likelihood of developing gastroduodenal diseases, while with the aa genotype, there is a direct positive association.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from the children's parents for conducting the research.

No conflict of interest was declared by the author.

Keywords: children, gastroduodenal pathology, vitamin D, VDR gene polymorphism.

Вступ

Питання впливу вітаміну D на формування кісткової системи та кальцієвий гомеостаз вивчають вже протягом тривалого часу [10]. Проте щороку з'являється все більше інформації про можливий взаємозв'язок

між дефіцитом вітаміну D і розвитком патології різних органів і систем [1,6,7]. Увагу до цієї проблеми привернули численні роботи щодо значного рівня поширеності гіповітамінозу D у світі [1]. Так, на підставі результатів багатонаціонального дослідження у 18 країнах, розташованих у різних

широтах, недостатність вітаміну D, зокрема, сироватковий рівень $25(\text{OH})\text{D} < 30$ нг/мл виявлено у 92,1% мешканців Кореї, у 90,4% – Японії, у 84,9% – Лівану, у 76,7% – Туреччини, у 74,5% – Великої Британії, у 68% – Німеччини, у 67,1% – Мексики, у 64,7% – Іспанії [5]. За даними Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, лише 4% мешканців України мають достатній рівень вітаміну D [9].

Активну форму вітаміну D ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) за властивостями можна сприймати як гормон, який за характером дії і будовою можна віднести до стероїдних гормонів. Вітамін D впливає на організм через зв'язок із рецепторами до вітаміну D (VDR) [4]. Рецептори вітаміну D належать до сімейства рецепторів стероїдних гормонів, ген яких розташований на хромосомі 12q13.1. Повідомлялося про генетичну мінливість гена VDR, у якому ідентифіковано понад 470 одонуклеотидних поліморфізмів. Одними з найпоширеніших поліморфізмів у гені VDR є FokI-BsmI-ApaI-TaqI.

Роль гена VDR і його ліганду полягає не лише в добре відомій регуляції поглинання й транспортування кальцію та фосфору, яка забезпечує формування кісткової тканини, але також в їхній важливій ролі щодо контролю імунних функцій клітинного росту та диференціювання [3]. Ген VDR трапляється у понад 38 тканинах організму. Він регулює щонайменше експресію 11 генів, які кодують сталість кісткового та мінерального гомеостазу, а відтак процеси старіння [5].

Рецептори до вітаміну D присутні в імунній системі (Т- і В-клітини, макрофаги та моноцити), у репродуктивній системі (матка, яєчка, яєчники, простата, плацента та молочні залози), в ендокринній системі (підшлункова залоза, гіпофіз, щитоподібна залоза та кора надниркових залоз), у м'язах (скелетних, гладких і серцевих), а також у мозку, шкірі та печінці. Окрім майже універсальної присутності VDR у тканинах, різні типи клітин, зокрема, кератиноцити, моноцити, кістки і плацента, здатні метаболізувати 25 -гідроксивітамін D_3 до $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [8].

Водночас відомо, що існують значні міжіндивідуальні відмінності в процесах, які відбуваються в ендокринній системі вітаміну D. Одним із підходів до розуміння цих відмінностей є вивчення впливу варіацій у послідовності ДНК важливих білків цієї системи [10].

Інтерпретації поліморфних варіацій у гені VDR серйозно заважає те, що на цей час вивчено

лише декілька поліморфізмів достатньо великого гена VDR. Більшість із них є анонімними поліморфізмами довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ), тобто мають невідомий функціональний ефект. Очікується, що вони будуть пов'язані з дійсно функціональними поліморфізмами в іншому місці гена VDR (або в сусідньому(их) гені(ах)). Це згодом зможе пояснити спостережувані асоціації. Отже, щоб зрозуміти механізми, які лежать в основі зв'язків, потрібно проаналізувати геномну організацію локусу VDR. Для цього слід визначити, які гени присутні в хромосомній області, класифікувати усі відповідні поліморфізми гена VDR, визначити гаплотипи у гені та їхній взаємозв'язок із маркерами ПДРФ, які використовувалися досі. Врешті для аналізу асоціації з відповідним фенотипом необхідно визначити такі кінцеві точки, як захворювання [11].

Зважаючи на широкий спектр дії вітаміну D, множинні варіанти взаємодії через поліморфізм гена VDR і зв'язок різних захворювань із гіповітамінозом D, визначення генетичних поліморфізмів залишається актуальним і перспективним напрямом з точки зору прогнозування перебігу захворювань та їхнього адекватного лікування.

Мета дослідження – вивчити зв'язок захворювань гастроудоденальної ділянки з дефіцитом вітаміну D і поліморфізмом гена VDR у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Основна група охоплювала 104 дитини з гастроудоденальною патологією у віці від 6 до 17 років, яких лікували в першому педіатричному відділі КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини ОХМАТДИТ». В усіх хворих у комплексному обстеженні також визначали рівень вітаміну D і поліморфізм гена VDR. До госпіталізації на стаціонарне лікування пацієнти впродовж 6 місяців не приймали препаратів Ca і вітаміну D.

Контрольну групу становили 38 практично здорових пацієнтів без супутніх і хронічних захворювань, які поступали на планове оперативне втручання з приводу пахвинної грижі.

Рівень вітаміну D визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу, в основі якого лежить принцип конкурентного зв'язування. Визначали загальний 25 -ОН вітамін D у сироватці крові.

Генетичне дослідження проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Продукти ПЛР аналізували із застосуванням методу ПДРФ.

Таблиця 1

Рівень вітаміну D у дітей із гастродуоденальною патологією залежно від варіантів генотипів поліморфізмів AраI та ТаqI гена VDR

Генотип	Рівень вітаміну D				χ	Fisher exact p, two- tailed	Разом
	≥30 нг/мл		<30 нг/мл				
	абс.	%	абс.	%			
AA	3	2,9	11	10,6	0,295 p>0,05	1,0	14
Aa	7	6,7	33	31,7		0,6265	40
aa	11	10,6	39	37,5		0,8075	50
TT	1	1	14	13,5	5,099 p>0,05	0,2947	15
Tt	13	12,5	30	28,8		0,0465	43
tt	7	6,7	39	37,5		0,3286	46
Усі	42	40,4	166	159,6			208

Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснювали за допомогою пакетів прикладних програм для статистичного аналізу даних медико-біологічних досліджень «Microsoft Excel», «IBM SPSS Statistics V27» і «Statistica Version 10». Перевірку незалежності категоріальних змінних здійснювали за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2). Вірогідність відмінностей показників між групами визначали за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed). Результати порівняння груп вважали достовірними за $p < 0,05$. Також визначали ризики виникнення події за допомогою показника відношення шансів (OR). Відношення шансів вважали значущим, якщо 95% довірчий інтервал (95% CI) не включав 1.

Роботу виконували з дотриманням принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP та відповідних законів України, що схвалено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. На проведення досліджень отримали інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

У 104 дітей основної групи провели порівняння рівнів вітаміну D залежно від варіантів генотипів поліморфізмів AраI та ТаqI гена VDR. У дітей із гастродуоденальною патологією нормальний рівень вітаміну D (≥ 30 нг/мл) визначили у 21 (20,2%) пацієнта, а недостатність або дефіцит – у 83 (79,8%). У результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу

встановили генотип щодо поліморфного локусу AраI гена VDR: наявність сайту рестрикції відповідає алелі «a», відсутність – «A». Наявність додаткового сайту рестрикції поліморфного локусу ТаqI гена VDR відповідає алелі «t», відсутність – «T». У хворих із нормальним і зниженим рівнями вітаміну D за критерієм χ^2 Пірсона не виявили вірогідних відмінностей за жодним із генотипів поліморфізмів AраI – $\chi^2 = 0,295$, $p > 0,05$ та ТаqI – $\chi^2 = 5,099$, $p > 0,05$ гена VDR. Натомість за критерієм Fisher exact p, two-tailed отримали вірогідні відмінності між підгрупами пацієнтів із різними рівнями вітаміну D за наявності в них генотипу Tt поліморфізму ТаqI, $p = 0,0465$ (табл. 1).

Проаналізували розподіл фактичних частот варіантів генотипів AраI гена VDR між основною і контрольною групами за критерієм χ^2 Пірсона – $\chi^2 = 8,317$ при числі ступенів свободи 2, $p = 0,016$. Виявили статистично значущі відмінності в розподілі цих генотипів у групах дітей. Апостеріорний тест Z-критерій для порівняння пропорцій із корекцією Бонфероні показав, що ця різниця обумовлена генотипами AA та aa.

Відношення шансів для генотипу AA становило 0,465 з межами довірчого інтервалу 0,155–0,938. Між наявністю генотипу AA та ймовірністю виникнення захворювань гастродуоденальної зони існує зворотний зв'язок. Можливість захворіти за наявності генотипу AA поліморфного варіанта AраI гена VDR зменшується у 0,155–0,938 раза порівняно з дітьми, у яких цей генотип відсутній.

Для генотипу Aa відношення шансів становило 0,694, а межі довірчого інтервалу – 0,328–1,469. Ці дані не можна вважати достовірними, і наяв-

Таблиця 2

Характеристика розподілу генотипів поліморфізмів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* у дітей основної та контрольної груп

Генотип		Група		χ^2	OR	95% CI	Разом
		основна	контрольна				
AA	є	14	11	8,317, p=0,016	0,465	0,155–0,938	25
	немає	90	27				117
Aa	є	40	18		0,694	0,328–1,469	58
	немає	64	20				84
aa	є	50	9		2,984	1,287–6,918	59
	немає	54	29				83
Усі (AA, Aa, aa)		104	38				142
TT	є	15	10	3,931, p=0,14	0,472	0,191–1,168	25
	немає	89	28				117
Tt	є	43	17		0,871	0,412–1,842	60
	немає	61	21				82
tt	є	46	11		1,95	0,874–4,336	57
	немає	58	27				85
Усі (TT, Tt, tt)		104	38				142

ність такого варіанта генотипу не впливає на ризику виникнення захворювання.

Відношення шансів за генотипом *aa* становило 2,984 з межами довірчого інтервалу 1,287–6,918. Тобто існує 95% ймовірність, що в дітей із генотипом *aa* поліморфного варіанта *ApaI* гена *VDR* ризик захворювання у 1,287–6,918 разів був вищим порівняно з дітьми, у яких такий генотип відсутній. Між наявністю генотипу *aa* та ймовірністю виникнення захворювань гастроудоденальної зони встановили прямий позитивний зв'язок (табл. 2).

Для поліморфізму *TaqI* гена *VDR* емпіричне значення критерію χ^2 Пірсона дорівнювало 3,931. Число ступенів свободи – 2, $p=0,14$. Статистично значущої різниці в розподілі поліморфних варіантів генотипів *TaqI* між групами дослідження і контролю не встановили.

Відношення шансів для генотипу *TT* мало значення 0,472, для генотипу *Tt* – 0,871, для генотипу *tt* – 1,95. Проте довірчий інтервал у всіх випадках включав 1, що засвідчило невірогідні значення відношення шансів.

Отже, статистично значущий зв'язок між генотипами поліморфізму *TaqI* та ймовірністю виник-

нення захворювань гастроудоденальної зони не встановлений, хоч і виявлені суттєві відмінності між розподілом алелів у групах дослідження і контролю (табл. 2).

Висновки

У переважній більшості (79,8%) дітей із гастроудоденальною патологією виявлено знижений рівень вітаміну D, що переконує в необхідності проводити корекцію його рівня.

Генотип *Tt* поліморфізму *TaqI* гена *VDR* є імовірним предиктором вітаміну D-дефіцитного стану в дітей із гастроудоденальною патологією.

У дітей із генотипом *AA* поліморфізму *ApaI* гена *VDR* простежується зворотний зв'язок щодо імовірності виникнення захворювань гастроудоденальної зони, а натомість із генотипом *aa*, навпаки, – пряма позитивна асоціація.

Дослідження генотипів у дітей із гастроудоденальними захворюваннями дасть змогу розширити отримані відомості щодо можливих ризиків розвитку цієї патології.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Daghri NM et al. (2019). Efficacy of vitamin D supplementation according to vitamin D-binding protein polymorphisms. *Nutrition*. 63: 148-154.
- Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. (2023). *TaqI* polymorphism of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 19(4): 249-253.
- Carlberg C, Seuter S, Heikkinen S. (2012). The first genome-wide view of vitamin D receptor locations and their mechanistic implications. *Anticancer research*. 32(1): 271-282.

4. Christakos S et al. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*. 96(1): 365-408.
 5. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. (2011). Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25 (OH) 2vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 25(4): 543-559.
 6. Hu Z et al. (2019). The association between polymorphisms of vitamin d metabolic-related genes and vitamin D3 supplementation in type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes research*. 2019(1): 8289741.
 7. Malinowska T et al. (2023). Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents. *Endokrynologia*. 28(3): 276-287. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-3.276>.
 8. Miller WL, Imel EA. (2022). Rickets, vitamin D, and Ca/P metabolism. *Hormone Research in Paediatrics*. 95(6): 579-592.
 9. Povoroznyuk V, Dedukh N, Shinkarenko T. (2018). Deficiency and lack of vitamin D, polymorphism of the gene receptor of vitamin D and their influence on the intervertebral disc and back pain (Literature review). *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. (3): 107-116.
 10. Risch N, Merikangas K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 273(5281): 1516-1517.
 11. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. (2010). Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney international*. 78(2): 140-145.
-

Відомості про автора:

Наконечна Христина Богданівна – асистент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69.
<https://orcid.org/0000-0002-7215-432X>.
Стаття надійшла до редакції 22.11.2024 р., прийнята до друку 11.02.2025 р.