

SCI-CONF.COM.UA

SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF MODERN SOCIETY



**ABSTRACTS OF V INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
JANUARY 8-10, 2020**

**LIVERPOOL
2020**

SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF MODERN SOCIETY

Abstracts of V International Scientific and Practical Conference
Liverpool, United Kingdom
8-10 January 2020

**Liverpool, United Kingdom
2020**

UDC 001.1
BBK 83

The 5th International scientific and practical conference “Scientific achievements of modern society” (January 8-10, 2020) Cognum Publishing House, Liverpool, United Kingdom. 2020. 1177 p.

ISBN 978-92-9472-193-8

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Scientific achievements of modern society. Abstracts of the 5th International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. Liverpool, United Kingdom. 2020. Pp. 21-27. URL: <http://sci-conf.com.ua>.

Editor

Komarytsky M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Editorial board

prof. Jan Kuchar, CSc.
doc. PhDr. David Novotny, Ph.D.
doc. PhDr. Zdenek Salac, Ph.D.
prof. Ing. Karel Marsalek, M.A., Ph.D.
prof. Ing. Jiri Smolik, M.A., Ph.D.
prof. Karel Hajek, CSc.
prof. Alena Svarcova, CSc.
prof. Marek Jerabek, CSc.

prof. Vaclav Grygar, CSc.
prof. Vaclav Helus, CSc.
prof. Vera Winterova, CSc.
prof. Jiri Cisar, CSc.
prof. Zuzana Syllova, CSc.
prof. Pavel Suchanek, CSc.
prof. Katarzyna Hofmannova, CSc.
prof. Alena Sanderova, CSc.

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine, Russia and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: liverpool@sci-conf.com.ua

homepage: <http://sci-conf.com.ua/>

©2020 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2020 Cognum Publishing House ®

©2020 Authors of the articles

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА VDR У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ
ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Сухань Дарина Сергіївна

ас. каф. патологічної анатомії

судової медицини та права

Людкевич Галина Петрівна

зав. лаб. ННКД ПЛР

Верстюк Станіслав Богданович

Ботаневич Євгеній Олександрович

Студенти

Національний медичний університет

м.Вінниця, Україна

Анотація: завдяки новим методам дослідження в останні десятиліття з'явилася можливість глибше та детальніше досліджувати причини розвитку тих чи інших захворювань, а також виявляти схильність до них у популяції. Одним із генів, поліморфізм якого активно досліджується, є ген рецептора вітаміну D (vitamin D receptor – VDR). Це пов'язано з тим, що він експресується у більшості тканин і органів [1]. Такими органами являються, крім кісток, шкіра, молочні залози, гіпофіз, паращитовидні і статеві залози, клітини нервової системи, скелетні м'язи, β -клітини підшлункової залози, жирова тканина, легені, моноцити і активовані лімфоцити [2]. Слід зазначити, що хочь даний рецептор експресується у великій кількості тканин, концентрація його в цитоплазмі різних клітин неоднакова. Клітинами та тканинами, які мають низьку або відсутню експресію VDR, являються еритроцити, зрілі смугасті м'язи та деякі високодиференційовані клітини мозку, як-от клітини Пуркінє мозочка. Крім того, приблизно 3% геному людини прямо або опосередковано регулюється системою вітаміну D [1]. Висока поширеність VDR у клітинах

організму дозволяє припустити його значну роль у функціонуванні різних органів та тканин. Враховуючи ці дані, метою нашої роботи було встановити роль поліморфізмів гена VDR у розвитку захворювань.

Ключові слова: вітамін D, рецептор вітаміну D, VDR, поліморфізм, Bsm I, Fok I, Taq I, Apa I.

VDR є рецептором внутрішньоклітинного гормону, який специфічно зв'язує біологічно активну форму вітаміну D, 1,25-дигідроксивітаміну D і взаємодіє зі специфічними нуклеотидними послідовностями генів-мішеней, викликаючи різноманітні біологічні ефекти [3]. Практично всі дії вітаміну D відбуваються через активацію VDR. Таким чином, будь-яка модифікація активності VDR, індукована поліморфізмом VDR, може впливати на функції вітаміну D [4]. Однак дія вітаміну D, опосередкована через VDR на клітини, залишається ще повністю не вивченим [2]. Ген VDR розташований на хромосомі 12q12 - q14 і включає в себе 11 екзонів і 11 інтронів. Більшість клінічних досліджень, в яких вивчалася зв'язок поліморфізмів VDR із захворюваннями, були зосереджені на двох одонуклеотидних поліморфізмах VDR, а саме на Bsm I - rs1544410 G> A, розташованому в інтроні 8, і на Fok I - rs2228570 C> T, розташованому в екзоні 2 [4]. Крім цього, існує ще два поліморфізма: Apa I і Taq I [5]. Алелі поліморфізму Fok I позначаються як F і f, де F вказує на відсутність сайту рестрикції, а f - присутність. Виходячи з цього, алель F кодує коротший білок на 3 амінокислоти, ніж алель f. При дослідженні гетерозигот Ff було встановлено, що експресуються як корототкі, так і довгі білки в однаковій кількості [6]. Проте зазначається, що коротший білок має вищу ефективність, ніж довгий [3]. Bsm I розташований в інтроні на 3'-кінці гена. Він не змінює кількість, структуру або функцію виробленого білка VDR. Однак, хоча він і не функціонує, він міцно пов'язаний з полі (A) мікросателітним повтором в 3'-нетрансльованій області, який може впливати на стабільність РНК месенджера VDR [3].

Система вітаміну D бере участь в найрізноманітніших біологічних процесах, включаючи метаболізм кісткової тканини, модуляцію імунної відповіді і регуляцію проліферації і диференціювання клітин. Таким чином, зміни в цій системі пов'язують з декількома поширеними захворюваннями, включаючи остеоартрит, діабет, рак, серцево-судинні захворювання і туберкульоз [5]. Виходячи з цих функцій, можна припустити, що зміни в рецепторі призведуть до порушення регуляції процесів залежних від вітаміну D, оскільки рецептор є посередником. Одними з досліджень є виявлення змін у мишей, у яких відсутній ген VDR. Відсутність функціонального VDR у мишей створює фенотип кісткової та ростової пластинки, що імітує людей з тим же вродженим захворюванням або вираженою недостатністю вітаміну D. Кишечник є ключовою ціллю для VDR, оскільки високе споживання кальцію або штучне введення VDR в кишечник відновлює нормальний фенотип пластинки росту і кісток. Скелетні наслідки інактивації VDR в основному є наслідком порушення всмоктування кальцію в кишечнику та / або пов'язаного з ними вторинного гіперпаратиреозу та гіпофосфатемії. Імунна система мишей з дефіцитом VDR або вітаміну D є нормальною, але виявляє підвищену чутливість до аутоімунних захворювань після впливу етіологічних чинників. Миші з дефіцитом VDR не мають підвищеної схильності до спонтанного розвитку новоутворень, але більш схильні до їх розвитку після дії канцерогенів. Детальний аналіз ростової пластинки нульових мишей VDR продемонстрував нормальне розташування та розмноження шарів хондроцитів. Відповідно, проліферація хондроцитів та експресія маркерів диференціації хондроцитів не змінювались у нульових мишах VDR. Однак апоптоз гіпертрофічних хондроцитів був помітно порушений у нульових мишей VDR, внаслідок чого ростова пластинка роширювалася. Дентин нульових мишей VDR також був явно недорозвинений та тонший, тоді як пульпова камера збільшена. При моделюванні запальних процесів, вони перебігали більш важче у мишей без VDR. Однак миші з високим вмістом кальцію в раціоні були більш стійкі до розвитку аутоімунного мієлоенцефаліту та розсіяного склерозу. VDR

експресується в м'язах, особливо на ранніх стадіях розвитку міобластів та міотрубок. М'язові волокна (тип I та II) у всіх смугастих м'язів значно менші у нульових мишей VDR (-20%), що говорить про його вплив під час пізньої стадії розвитку м'язів [1].

В одному із досліджень встановлювалась роль поліморфізму гена VDR у розвитку цукрового діабету II типу. Дослідники не встановили достатнього зв'язку між поліморфізмом гена VDR і розвитком ЦД II типу, проте припускають, що разом з іншими генами в сукупності можуть провокувати його виникнення [7]. Інше дослідження встановило взаємозв'язок між поліморфізмом Bsm I і виникненням ЦД I типу [8]. Результати мета-аналізу вказують, що при наявності алеля B поліморфізму Bsm I підвищується ризик розвитку ЦД I типу і ЦД II типу при наявності алеля f у поліморфізмі Fok I. Значення ж двох інших поліморфізмів залишається невідомим [9].

Дослідження Maemar et al. вказує на роль рецептора VDR у схильності до хвороби Паркінсона, оскільки вітамін D відіграє роль у нейродегенеративних процесах як важливий нейромодулятор. Було встановлено, що наявність поліморфізмів Ara I і Fok I може значно підвищувати ризик розвитку ХП у 1,85 і 2,46 рази відповідно. Для поліморфізмів Bsm I та Taq I такої закономірності виявлено не було [10].

У роботі, яка стосувалася аутоімунного гепатиту (АІГ) і первинного біліарного цирозу (ПБЦ) дослідники з'ясували роль поліморфізму гена VDR через який вітамін D діє як імуномодулятор. Наведені ними дані вказують на генетичний зв'язок між поліморфізмами Bsm I і ПБЦ та Fok I і АІГ [11].

Robert J. et al. у своєму дослідженні показали, що особи з поліморфізмом гена VDR та з нестачею вітаміну D більш чутливі до туберкульозу [12]. Gao L. et al. з'ясували, що чутливість до туберкульозу при поліморфізмі гена VDR пов'язана з расою. За їхніми результатами чутливими до туберкульозу є азіати з генотипом ff поліморфізму Fok I, обернений зв'язок спостерігався для генотипу bb поліморфізму Bsm I. Проте жоден із поліморфізмів гена VDR не мав зв'язку із туберкульозом у африканців або південноамериканців [13].

Враховуючи центральну роль вітаміну D в підтримці гомеостазу кісток та кальцію, декілька досліджень намагалися визначити роль поліморфізму гена VDR в підтриманні мінеральної щільності кісток. Morrison A. et al. показали, що за допомогою визначення даного поліморфізму можна прогнозувати щільність кісток [14]. Sharla K. et al. у своєму дослідженні проведеному із дітьми з'ясували, що поліморфізм Fok I був значно пов'язаний зі щільністю кісток і абсорбцією кальцію. Діти з генотипом FF поглинали середнє значення кальцію, яке було більше на 41,5%, ніж у дітей з генотипом ff і на 17% більше, ніж гетерозиготи Ff. Крім цього, щільність кісток у гомозигот FF була на 8,2 % більша, ніж у ff та на 4,8% більша, ніж у гетерозигот Ff . Також вони не виявили впливу поліморфізму Bsm I на щільність кісток. До того ж науковці з'ясували, що провідне значення має пубертатний статус, а не раса [15]. У дослідженні, що було проведене раніше, аналогічний вплив відзначався серед дівчат–підлітків. У них щільність кісток була пов'язана із поліморфізмом Bsm I. У гомозигот BB вона була значно нижча, ніж в осіб із Bb чи bb. Таких змін не було виявлено у дорослих жінок. Збільшення кількості кальцію в раціоні привело до його значно збільшеного засвоєння у гетерозигот Bb, але не у гомозигот bb (гомозиготи BB показали незначний приріст). Це призвело до відповідного підвищення щільності кісток у гетерозигот Bb, але не в bb. Проте, коли кількість кальцію не підвищувалася у раціоні, нійбільш ефективно він поглинався та відкладався у кістках гомозигот bb. Результати дослідження показують, що взаємозв'язок між поліморфізмом гена VDR і щільністю кісток існує до настання статевої зрілості. Таким чином, врахування складних взаємодій між поліморфізмом гена VDR і факторами навколишнього середовища, включаючи споживання кальцію, може допомогти зрозуміти суперечливі відносини між поліморфізмом гена VDR і щільністю кісток [16]. В одному із досліджень, де велася робота стосовно визначення причин рахіту було встановлено, що генотип ff поліморфізму Fok I зустрічається рідше серед хворих і генотип FF дещо частіше, ніж у контролі [17]. Крім цього, проведений аналіз серед жінок в постменопаузі визначив високий ризик розвитку

остеопорозу при наявності гомозиготного типу CC і BB в поліморфізмі Aра I і Bsm I відповідно [2]. Проте декілька проведених досліджень не виявили зв'язку між поліморфізмом гена VDR і щільністю кісток [18, 19, 20]. Однак ряд цих негативних результатів можна пояснити або високим споживанням кальцію в даній популяції, або наявністю іншого гена, що впливає на метаболізм кісток і тісно пов'язаного з геном рецептора вітаміну D [21].

У багатьох дослідженнях повідомляється, що поліморфізм гена VDR може впливати на ризик розвитку раку внаслідок антипроліферативної, антиангіогенної, антиметастатичної і апоптотичної дії вітаміну D [22]. Дослідження в групі хворих на меланому виявили, що генотип bb Bsm I був поширений серед хворих із метастазами [4]. Ще одна праця показала, що у гомозигот ff при поліморфізмі Fok I товщина меланоми є більшою, що говорить про менш сприятливий прогноз [23]. Дослідження стосовно раку молочної залози наводили дані з яких слідувало, що вагоме місце у його розвитку займає поліморфізм Bsm I. Однак різні дослідники пов'язують підвищений ризик з різними алелями [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Цікавим є факт, що низький рівень активної форми вітаміну D в крові у хворих на рак молочної залози корелює із прогресування захворювання та метастазуванням у кістки [30]. Поліморфізм гена VDR пов'язують ще з раком передміхурової залози та колоректальним раком, де роль надається поліморфізмам Bsm I і Fok I [2, 3, 31, 32, 33].

Підсумовуючи представлену інформацію можемо зробити висновок, що попри вже відомі впливи поліморфізму рецептора VDR на процеси в організмі, необхідним є подальше детальне вивчення даного питання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bouillon R. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice // *Endocrine Reviews*. – 2008. – Vol. 29, Is. 6. – P. 726-776. doi: 10.1210/er.2008-0004
2. Пальшина А. М. и др. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д // *Вестник*

- Северо-Восточного Федерального Университета им. М. К. Амосова. – 2018. – Vol. 3, Is. 12. – P. 34-42. doi: 10.25587//SVFU.2018.3(13).18855
3. Raimondi S. et al. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 30, Is. 7. – P. 1170-1180. doi: 10.1093/carcin/bgp103
 4. Cauci S. et al. BsmI (rs1544410) and FokI (rs2228570) vitamin D receptor polymorphisms, smoking, and body mass index as risk factors of cutaneous malignant melanoma in northeast Italy // *Cancer Biol Med*. – 2017. – Vol. 14, Is. 3. – P. 302-318. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0064
 5. Uitterlinden A. G. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004. – Vol. 338, Is. 2. – P. 143-276. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
 6. Gross C. et al. The Vitamin D Receptor Gene Start Codon Polymorphism: A Functional Analysis of Fok I Variants // *JMBR*. – 1998. – Vol. 13, Is. 11. – P. 1647-1790. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.11.1691
 7. Bid H. et al. Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a North Indian study // *Indian J Med Sci*. – 2009. – Vol. 63, Is. 5. – P. 187-194. doi: 0.4103/0019-5359.53164.
 8. Tien-Jyun Chang et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population // *Clinical Endocrinology*. – 2001. – Vol. 52, Is. 5. – P. 575-580. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00985.x
 9. Wang Q. et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (Fok I, Apa I, Bsm I, Taq I) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus // *Molecular Biology Reports*. – 2012. – Vol. 39, Is. 10. – P. 9405-9414. doi: 10.1007/s11033-012-1805-7
 10. Meamar R. et al. Vitamin D receptor gene variants in Parkinson's disease patients // *Egyptian J of Med Human Genetics*. – 2017. – Vol. 18, Is. 3. – P. 205-308. doi: 10.1016/j.ejmhg.2016.08.004

11. Vogel A. et al. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, Is. 1. – P. 126-131. doi: 10.1053/jhep.2002.30084
12. Wilkinson R. et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 355, Is. 9204. – P. 618-621. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02301-6
13. Gao L. et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2010. – Vol. 14, Is. 1. – P. 15-23.
14. Morrison A. et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Nature*. – 1994. – Vol. 367. – P. 284–287.
15. Ames S. et al. Vitamin D Receptor Gene Fok1 Polymorphism Predicts Calcium Absorption and Bone Mineral Density in Children // *JBMR*. – 1999. – Vol. 14, Is. 5. – P. 740-746. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.5.740
16. Ferrari S. et al. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphisms? // *J Bone Miner Res*. – 1998. – Vol. 13, Is. 3. – P. 363-370. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.3.363
17. Fischer R. et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Nutritional Rickets in Nigerian Children // *JBMR*. – 2009. – Vol. 15, Is. 11. – P. 2206-2210. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.11.2206
18. Eckstein M. et al. Vitamin D and calcium-sensing receptor genotypes in men and premenopausal women with low bone mineral density // *Isr Med Assoc J*. – 2002. – Vol. 4, Is. 5. – P. 340-344.
19. Garnero P. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women // *JBMR*. – 1995. – Vol. 10, Is. 9. – P. 1283-1288. doi: 10.1002/jbmr.5650100902
20. Ferrari S. et al. Vitamin D Receptor Gene Start Codon Polymorphisms (FokI) and Bone Mineral Density: Interaction with Age, Dietary Calcium, and 3'-End

- Region Polymorphisms // JBMR. – 1998. – Vol. 13, Is. 6. – P. 925-930. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.6.925
21. Lukaszkiwicz J. Genetic factors in osteoporosis // Pol Merkur Lekarski. – 1998. – Vol. 5, Is. 28. – P. 225-228.
 22. Dogan I. et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of lung cancer // Med Sci Monit. – 2009. – Vol. 15, Is. 8. – P. 232-242.
 23. Hutchinson E. et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms Are Associated with Altered Prognosis in Patients with Malignant Melanoma // Clinical Cancer Research. – 2000. – Vol. 6, Is. 2. – P. 498-504.
 24. Hashemi S. et al. Association between VDR Gene Polymorphisms (rs 1544410, rs 7975232, rs 2228570, rs 731236 and rs 11568820) and Susceptibility to Breast Cancer in a Sample of Southeastern Iranian Population // Int J Cancer Manag. – 2017. – Vol. 10, Is. 3. doi: 10.5812/ijcm.8807
 25. Guy M. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol. 10, Is. 16. – P. 5472-5481. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0206
 26. Rashid M. et al. Association between the Bsm I Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene and Breast Cancer Risk: Results from a Pakistani Case-Control Study // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, Is. 10. doi: 10.1371/journal.pone.0141562
 27. Rollison D. et al. Vitamin D intake, vitamin D receptor polymorphisms, and breast cancer risk among women living in the southwestern U.S. // Breast Cancer Res Treat. – Vol. 132, Is. 2. – P. 683-691. doi: 10.1007/s10549-011-1885-4
 28. Shahbazi S. et al. Bsm I but not Fok I polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer // Med Oncol. – Vol. 30, Is. 1. – P. 393. doi: 10.1007/s12032-012-0393-7
 29. Curran E. et al. Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development // IJC. – Vol. 83, Is. 6. – P. 723-726. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19991210)83:6<723::AID-IJC4>3.0.CO;2-3

30. Haojie Li et al. A Prospective Study of Plasma Vitamin D Metabolites, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Prostate Cancer // PLOS. – 2007.doi: 10.1371/journal.pmed.0040103
31. Esther M. John et al. Sun Exposure, Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms, and Risk of Advanced Prostate Cancer // Cancer Research. – 2005. – Vol. 65, Is. 12. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3134
32. Touvier M. et al. Meta-Analyses of Vitamin D Intake, 25-Hydroxyvitamin D Status, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Colorectal Cancer Risk // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2011. – Vol. 20, Is. 5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1141