

Ехаб Гарібех

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Поліморфізм гена VDR (BsmI) у хворих на atopічний дерматит

Мета роботи — вивчити значущість *BsmI* (*rs1544410*) гена *VDR* як молекулярно-генетичного маркера ризику розвитку atopічного дерматиту (АД).

Матеріали та методи. У дослідження було включено 54 хворих на АД (основна група). Контрольну групу склали 32 особи. Усі обстежені проживали у Подільському регіоні та мали українську етнічну приналежність. Метод виявлення алеля ґрунтувався на поліморфізмі довжини рестрикційних фрагментів, отриманих після обробки певними рестриктазами. Досліджували *BsmI*-поліморфізм, міжнародний код поліморфізму — *rs1544410*. Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю закону Харді—Вайнберга. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Аналіз генотипів однонуклеотидного поліморфізму *rs1544410* гена *VDR* у хворих на АД засвідчив переважання гетерозиготного варіанта (G/A). Однак частка алеля А досягла ($7,2 \pm 3,7$) %, що може свідчити про досить велику кількість осіб із підвищеним ризиком розвитку АД. За даними проведеного дослідження однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* серед осіб контрольної групи встановлено, що відсоток носіїв А/А-генотипу був достовірно нижчим, ніж осіб із G/G- ($p = 0,028$) та G/A-генотипом ($p = 0,023$). Порівняно з розподілом генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* між особами основної та контрольної груп відзначено, що алель А був більш поширеним у пацієнтів з АД — 47,2 проти 39,07 % (ВІП 1,412; 95 % ДІ 0,203—0,978; $p = 0,271$). Як свідчать отримані дані, серед хворих із тяжким перебігом АД домінували носії А/А-генотипу на відміну від пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання, у яких переважав G/A-генотип. Серед осіб із легким перебігом захворювання переважали також носії G/A- та G/G-генотипів, що було достовірно більше, ніж пацієнтів із А/А-генотипом ($p < 0,05$).

Висновки. Поліморфізм гена *VDR rs1544410* може бути пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АД. Носіїв А/А-генотипу гена *VDR rs1544410* було досить багато серед пацієнтів із АД порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Ключові слова

Поліморфізм гена *VDR*, atopічний дерматит.

Проблемою дефіциту вітаміну D, який досяг рівня пандемії, стурбована медична спільнота усього світу. На сьогодні дефіцит вітаміну D не вважають винятково педіатричною проблемою, оскільки його низький рівень асоційований із багатьма захворюваннями також і у дорослого населення. Низький рівень вітаміну D пов'язують зокрема з низкою хронічних захворювань шкіри. Участь вітаміну D у формуванні різних форм алергійної патології є досить закономірною, оскільки він реалізує механізми вродженого та адаптивного імунітету [2].

Практично в усіх типах імунних клітин виявлено рецептори вітаміну D (*VDR*), які є ядерними

рецепторами та за їхньої активації впливають на імунні клітини, особливо на макрофаги та Т-лімфоцити. Активация *VDR* призводить до пригнічення дозрівання дендритних клітин, зниження Th1-клітинної відповіді та, навпаки, посилення Th2-клітинної відповіді, що й спричиняє зміщення балансу в бік протизапальних цитокінів [19].

Відомо, що вітамін D — це секостероїд, який забезпечує широкий діапазон фундаментальних біологічних функцій: бере участь у підтримці кальцієвого гомеостазу, модуляції запальних реакцій, диференціації та адгезії клітин. Крім того, він володіє потенціалом щодо імунорегуляторної активності та може мати клінічне значення при визначенні сприйнятливості до автоімунних хвороб [16].

Вітамін D безпосередньо бере участь у реалізації основних механізмів atopічного дерматиту (АД), а саме генетичної схильності до atopії через генний поліморфізм *VDR*, порушення цілісності епідермального бар'єра та каскаду імунних реакцій, що реалізують алергійне запалення в шкірі, яка є місцем продукції секостероїдів та їхнього депо. Результати наукових досліджень свідчать, що вітамін D безпосередньо бере участь у процесах, які впливають на регенеративні властивості шкіри [17].

Крім того, за даними літератури, вітамін D сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів, пригніченню вироблення IgE В-клітинами і активує синтез кателіцидину LL37 і $\beta 2$ -дефензину, які мають широкий спектр антимікробної активності щодо патогенної мікробіоти шкіри. Вітамін D може посилювати антимікробну активність макрофагів і моноцитів. Комплекс вітамін D, рецептор вітаміну D і рецептор ретинолу X також безпосередньо активує транскрипцію антимікробних пептидів — дефензину $\beta 2$ і пептидів кателіцину (HCAP18/LL-37), які посилюють антибактеріальну здатність шкіри [23].

Останнім часом були проведені дослідження з метою визначення ролі вітаміну D за таких хронічних станів, як автоімунні, інфекційні та алергійні захворювання [7].

Вчені активно обговорюють «некласичні» ефекти вітаміну D, серед яких важливу роль відіграють регуляція проліферації клітин, їхня диференціація, апоптоз, а також участь в імунних процесах [18].

З огляду на участь вітаміну D у метаболічних процесах дослідники вважають, що недостатність або дефіцит вітаміну D у крові тісно пов'язані з розвитком низки захворювань або із виникненням їхніх загострень. Також він є захисним фактором для різноманітних імунопатологій, таких як хронічні хвороби шкіри.

Однак більшість оглядових статей відображають як клінічний, так і епідеміологічний взаємозв'язок між вітаміном D та АД саме у дітей. Науковці дійшли висновку, що у дітей із АД рівень вітаміну D характеризується нижчими показниками, ніж у здорових осіб [5].

Натомість продовжуються наукові дослідження щодо визначення статусу вітаміну D у дорослих осіб з АД [6].

Активність вітаміну D опосередковується через його активну форму — 1,25-гідроксивітамін D₃ (1,25(OH)₂D₃). Клітинні ефекти вітаміну D та його метаболітів складні і здійснюються переважно через активацію *VDR* та посередництво ліганд-активованого фактора транскрипції, який належить до ядерних гормонорецепторів.

Стимуляція рецепторів *VDR* на клітинному рівні може пригнічувати проліферацію клітин, ангіогенез, індукувати диференціювання клітин та апоптоз [22].

Ген *VDR* розташований на короткому плечі хромосоми 12q12q-q14, складається із 9 екзонів і 8 інтронів. Ідентифіковано кілька генів однонуклеотидного поліморфізму (single nucleotide polymorphism — SNP), які можуть впливати на ризик захворювання. SNP має високу варіабельність поліморфних послідовностей, які виникають у кодуючих та некодуючих частинах гена, що призводить до змін його функції за рахунок активації експресії гена, рідше структури білка [20].

З-понад 30 відомих однонуклеотидних послідовностей найбільш вивченими є *Apal* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), *TaqI* (rs731236) і *Cdx2* (rs11568820). Поліморфізм гена *VDR* модулює біологічні ефекти вітаміну D. Так, поліморфізм 283 A > G (*BsmI*), варіант A (який позначають також «B» або *BsmI*–), пов'язаний із підвищеною експресією гена та сприяє зростанню рівня 1,25(OH)₂D у сироватці крові порівняно з показниками при варіанті G («b» *BsmI*+). Необхідно зазначити, що в європейській популяції обидва алелі виявляють майже з однаковою частотою [21].

Поліморфізм *BsmI* (rs1544410) бере участь у регуляції стабільності мРНК *VDR*. Рецептор *VDR* розташований не лише у звичних органах-мішенях вітаміну D (кістки, нирки, кишечник), а й у понад 30 органах і тканинах усього організму [3, 10].

Про асоціації між поліморфізмом гена рецептора вітаміну D та захворюваннями шкіри повідомлено в багатьох наукових публікаціях. У дослідженні типу «випадок—контроль» було проведено аналіз *VDR*-поліморфізму, а саме *FokI*, *BsmI*, *Apal* і *TaqI*. Висновки науковців засвідчили, що поліморфізм *BsmI* відповідає за підвищену ймовірність розвитку АД серед населення Туреччини, тоді як поліморфізми *FokI*, *TaqI* та *Apal* не засвідчив кореляції зі схильністю до АД [9].

Разом з тим багато дослідницьких груп активно вивчають рівні вітаміну D при atopії, однак поліморфізм гена рецептора вітаміну D та їхній зв'язок із рівнем вітаміну D не мають достатніх підтверджень. Існують дані, що вітамін D може бути пов'язаний з протизапальною дією при алергійних захворюваннях. Деякий поліморфізм *VDR* також може відігравати певну роль у патогенезі цих захворювань. Однак дані різних досліджень є досить суперечливими.

Враховуючи роль генетичних аспектів у розвитку АД, виправданим є інтерес до вивчення ролі поліморфізму гена *VDR*, що кодує рецепто-

ри вітаміну D і регулює проліферацію клітин та ангиогенез. За даними літератури, маркер *BsmI* гена має найбільшу інформативність при хронічних захворюваннях шкіри, що й спонукало нас до проведення власних досліджень.

Дослідження поліморфізму гена *VDR* сприятиме розумінню особливостей біологічного ефекту вітаміну D при АД.

Мета роботи — вивчити значущість *BsmI* (*rs1544410*) гена *VDR* як молекулярно-генетичного маркера ризику розвитку АД.

Матеріали та методи

В основну групу було включено 54 хворих на АД, з них 26 (48,1 %) чоловіків та 28 (51,9 %) жінок. Середній вік обстежених становив $(32,3 \pm 2,7)$ року, віковий діапазон — 23–50 років. У контрольну групу включено 32 осіб (середній вік — $(31,4 \pm 2,2)$ року). Всі обстежені проживали у Подільському регіоні та мали українську етнічну приналежність.

Метод виявлення алеля заснований на поліморфізмі довжини рестрикційних фрагментів, отриманих після обробки певними рестриктазами. Досліджували один поліморфний локус гена рецептора вітаміну D: *VDR* 283 A > G (*BsmI*-поліморфізм), міжнародний код поліморфізму — *rs1544410*.

Генотипування виконували за методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу. Після отримання зразків виділеної ДНК проводили реакції ампліфікації. ДНК для генотипування виділяли зі зразків периферичної крові, забір якої здійснювали з ЕДТА як антикоагулянта.

Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю закону Харді–Вайнберга. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Для вивчення асоціації поліморфного маркера *BsmI* гена *VDR* із ризиком розвитку АД проведено дослідження з метою визначення частоти алелів та генотипів у хворих з цією патологією.

Згідно з результатами генетичного тестування усіх пацієнтів розділили на групи відповідно до визначених алелів поліморфного маркера *rs1544410* G/A гена ядерного рецептора вітаміну D *VDR* на такі генотипи: G/G, G/A, A/A. До першої групи — носіїв G/G-генотипу — було включено 18 осіб ($(33,3 \pm 4,42)$ %; 95 % ДІ 21,6–39,11), до другої — носіїв G/A-генотипу — 21 ($(38,9 \pm 3,21)$ %; 95 % ДІ 30,35–47,42), до третьої — носіїв із A/A-генотипом — 15 ($(27,8 \pm 3,53)$ %; 95 % ДІ 21,43–35,2).

Аналіз вікових характеристик обстежених не виявив статистично значущих відмінностей. Середній вік осіб першої групи становив $(31,4 \pm 3,5)$, другої — $(32,3 \pm 2,0)$, третьої — $(33,1 \pm 2,6)$ року. За анамнестичними даними та клінічною характеристикою захворювання групи пацієнтів були співставними між собою.

Аналіз генотипів однонуклеотидного поліморфізму *rs1544410* гена *VDR* у хворих на АД засвідчив переважання гетерозиготного варіанта (G/A). Однак частка алеля A досягла $(47,2 \pm 3,7)$ %, що може свідчити про досить велику кількість осіб з підвищеним ризиком розвитку АД.

За даними проведеного дослідження однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* серед осіб контрольної групи визначено, що кількість гомозигот за G/G-генотипом становила 14 ($(43,75 \pm 5,06)$ %), гетерозигот G/A — 11 ($(34,38 \pm 5,09)$ %), гомозигот за A/A-генотипом — 7 ($(21,87 \pm 6,2)$ %). Згідно з результатами порівняльного аналізу виявлено, що в групі практично здорових осіб відсоток носіїв A/A-генотипу був достовірно нижчим, ніж серед осіб із G/G-генотипом (ВІШ 1,35; 95 % ДІ 1,05–1,86; $p = 0,028$) та G/A-генотипом (ВІШ 1,32; 95 % ДІ 1,03–1,81; $p = 0,023$).

Кількість здорових осіб із генотипом G/A достовірно відрізнялася від такої пацієнтів із G/G-генотипом (ВІШ 1,28; 95 % ДІ 1,01–1,75; $p = 0,033$). Відповідно в контрольній групі частота алеля A була вірогідно нижчою ($(39,07 \pm 3,2)$ %, ніж алеля G ($(56,8 \pm 6,2)$ %; $p < 0,05$).

За результатами порівняння розподілу генотипів та алелей однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* між особами основної та контрольної груп відзначено, що алель A був більш поширеним у пацієнтів із АД — 47,2 проти 39,07 % (ВІШ 1,412; 95 % ДІ 0,203–0,978; $p = 0,271$).

Проте в обох випадках отримані дані не перевищували результати популяційних досліджень. І, навпаки, частоту носіїв G/G-генотипу з достовірним переважанням спостерігали в осіб контрольної групи порівняно із відсотком аналогічного алеля в основній групі ($(43,75 \pm 5,2)$ проти $(33,3 \pm 3,16)$ %; $p < 0,05$).

Проведено оцінку впливу алельних варіантів гена *VDR* на ступінь тяжкості АД. Генотипування хворих дало можливість визначити частоту окремих варіантів гена *VDR* залежно від ступеня тяжкості АД, а також порівняти їх і відстежити певну залежність груп одна від одної.

Як свідчать отримані дані, серед хворих з тяжким перебігом АД домінували носії A/A-генотипу (8 ($(44,45 \pm 5,16)$ % осіб; 95 % ДІ 25,35–61,5) на відміну від пацієнтів із середньотяжким перебігом захворювання, у яких переважав

G/A-генотип (10 ($55,55 \pm 4,44$) % осіб; 95 % ДІ 10,25–30,17; $p = 0,032$).

При вивченні розподілу генотипів при АД середнього ступеня тяжкості встановлено, що відсоток носіїв G/G-генотипу (5 ($27,8 \pm 7,94$) % осіб; 95% ДІ 11,37–49,99; $p > 0,05$) та частота носіїв A/A-генотипу (3 ($167 \pm 5,37$) % особи; 95 % ДІ 1,81–38,8; $p = 0,063$) достовірно не відрізнялись, тоді як серед хворих із легким перебігом АД переважали носії G/A-генотипу (8 ($44,44 \pm 4,01$) % осіб; 95 % ДІ 39,75–55,91) та G/G-генотипу (8 ($44,44 \pm 4,44$) % осіб; 95 % ДІ 23,83–43,75 %), що було достовірно більше, ніж серед пацієнтів із A/A-генотипом (2 ($11,12 \pm 6,16$) % особи; 95 % ДІ 4,32–33,64; $p = 0,041$).

У процесі подальшого дослідження проаналізували вірогідність ризику АД тяжкого ступеня у хворих залежно від розподілу генотипу. Так, виявлено, що наявність A/A-генотипу однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* у хворих на АД достовірно збільшує вірогідність розвитку захворювання тяжкого ступеня (у 4,48 разу) порівняно з показником в осіб із G/A-генотипом (ВІШ 4,48; стандартна похибка (S) 0,65; 95 % СІ 1,28–16,2). Також встановлено, що наявність A/A-генотипу достовірно підвищує вірогідність поглиблення ступеня тяжкості захворювання (в 3,03 разу) порівняно з показником в осіб із G/G-генотипом (ВІШ 3,03; S 0,63; 95 % ДІ 0,87–10,5). Наявність G/A-генотипу при АД достовірно підвищує вірогідність розвитку захворювання середнього ступеня тяжкості у 1,47 разу (ВІШ 1,47; S 0,64; 95 % ДІ 0,41–5,2).

З метою аналізу можливого впливу генетичної схильності на дефіцит вітаміну D була проведена порівняльна характеристика статусу вітаміну D в організмі хворих на АД залежно від розподілу алельних варіантів гена *VDR*.

Аналіз даних показав, що у носіїв G/G-генотипу при аналізі рівня вітаміну D були відсутні достовірні розбіжності. Так, з незначною перевагою діагностували дефіцит вітаміну D у 7 ($38,9 \pm 7,13$) % осіб (95 % ДІ 23,22–50,17) порівняно з частотою його недостатності у 5 ($27,8 \pm 6,9$) % осіб (95 % ДІ 19,53–45,66 %) та нормального рівня у 6 ($33,3 \pm 7,02$) % осіб (95 % ДІ 21,36–47,93).

У групі носіїв G/A-генотипу у 8 ($44,45 \pm 6,84$) % осіб переважала недостатність вітаміну D (95 % ДІ 30,95–56,74), яку реєстрували достовірно частіше, ніж достатню забезпеченість (у 4 ($22,22 \pm 5,57$) % осіб; 95 % ДІ 12–33,45; $p = 0,013$) із незначною перевагою щодо частоти дефіцитного стану у 6 ($33,33 \pm 6,51$) % осіб (95 % ДІ 22,69–47,4; $p = 0,056$).

Слід звернути увагу, що в 11 ($61,1 \pm 10,73$) % носіїв A/A-генотипу частота дефіциту вітаміну D

(95 % ДІ 38,73–76,74) вдвічі перевищувала частоту його недостатності у 5 ($27,8 \pm 9,72$) % осіб (95 % ДІ 13,15–48,15; $p = 0,021$) та в 5,5 разу – частоту нормальної забезпеченості у 2 ($11,1 \pm 7,48$) % осіб (95 % ДІ 4,75–33,34; $p = 0,033$).

Як свідчать отримані дані, частота дефіциту вітаміну D у хворих на АД, які мали A/A-генотип, була вірогідно вищою, ніж у носіїв G/G- та G/A-генотипу ($p < 0,05$).

Проведений аналіз показав, що наявність A/A-генотипу однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* у хворих на АД достовірно збільшує вірогідність дефіциту вітаміну D (в 1,6 разу) порівняно з показником в осіб з G/G-генотипом (ВІШ 1,61; S 0,53; 95 % ДІ 0,91–7,45) та в 1,8 разу порівняно з G/A-генотипом (ВІШ 1,83; S 0,52; 95 % ДІ 1,01–7,8).

Питома вага недостатності вітаміну D переважала у носіїв G/A-генотипу і була достовірно вищою, ніж у носіїв A/A- та G/G-генотипу ($p < 0,05$).

Отже, наявність G/A-генотипу однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* у хворих на АД достовірно збільшує вірогідність зниження рівня сироваткового 25(OH)D до діапазону недостатності в 1,6 разу (ВІШ 1,6; S 0,55; 95 % ДІ 0,74–6,51).

Найбільший відсоток достатньої забезпеченості вітаміном D спостерігали у хворих з G/G-генотипом, частота якого статистично відрізнялась від такої в групі осіб із A/A-генотипом ($p < 0,05$) та була незначно вищою, ніж у носіїв G/A-генотипу ($p > 0,05$). Як засвідчили дані аналізу, у носіїв G/G-генотипу однонуклеотидного поліморфізму *BsmI* гена *VDR* вірогідність нормального статусу вітаміну D зростає в 3,16 разу порівняно з показником у носіїв A/A-генотипу (ВІШ 3,16; S 0,69; 95% ДІ 0,8–12,41).

Наступний етап дослідження полягав у проведенні аналізу середніх значень сироваткового гідроксिवітаміну D залежно від поліморфізму гена *VDR* в обстежених. Так, середні значення гідроксिवітаміну D в осіб з G/A- та A/A-генотипами відповідали діапазону недостатності вітаміну D, тоді як у хворих із G/G-генотипом – нормальний його забезпеченості. Слід звернути увагу, що достовірно найнижчі рівні сироваткового 25(OH)D були у носіїв A/A-генотипу ($19,3 \pm 3,31$) нг/мл порівняно з показниками у носіїв G/A-генотипу ($26,12 \pm 2,17$) нг/мл; $p < 0,05$) та відрізнялися від величин цього маркера у носіїв G/G-генотипу ($31,36 \pm 2,7$) нг/мл; $p < 0,05$). Рівень гідроксिवітаміну D у сироватці крові у носіїв G/A-генотипу та носіїв G/G-генотипу вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$).

За даними літератури, *VDR* може пригнічувати виробництво антитіл В-лімфоцитами та відповідно має здатність регулювати як вроджений, так і адаптивний імунітет. Порушення імунної функції та зміни шкірного бар'єра є важливими ланками у виникненні та розвитку АД [11]. Автори доводять, що вітамін D може відігравати захисну роль при АД шляхом регулювання вродженого та адаптивного імунітету організму. Більшість спостережень засвідчили, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з виникненням АД і залежно від рівня негативно корелює із тяжкістю захворювання. Так, вперше виявлено взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і АД. Вчені встановили, що у людей з дефіцитом вітаміну D значно зростає захворюваність на АД [4]. Аналогічного висновку дійшли науковці, які за даними дослідження дорослих корейців із АД встановили, що рівень вітаміну D був більш низьким у хворих, ніж у здорових осіб [14]. Також у клінічному дослідженні виявлено кореляцію як між рівнем вітаміну D і розвитком АД, так і між вмістом вітаміну D і тяжкістю захворювання [8].

У дітей вперше вивчали асоціацію між поліморфізмом гена *VDR* і АД. У популяційних дослідженнях із визначення впливу поліморфізму гена *VDR* на АД у дорослого населення арійської нації було виявлено, що алель *VDR BsmI* (*rs1544410*) G, алель *ApaI* (*rs7975232*) C і алель *TaqI* (*rs731236*) T були пов'язані з АД.

Результати наукових досліджень щодо виявлення зв'язку між поліморфізмом гена *VDR* і АД у дорослих також підтвердили, що поліморфізм *VDR rs1544410* був предиктором підвищеного ризику розвитку захворювання [13, 15].

За результатами дослідження з визначення етнічної приналежності однонуклеотидного поліморфізму гена *VDR* SNP автори засвідчили значущі асоціації з алергійними захворюваннями для поліморфізму *rs7975232 ApaI* в осіб європеїдної раси, для поліморфізму *rs1544410 BsmI* — у азіатів і представників європеїдної раси та для поліморфізму *rs731236 TaqI* — у пацієнтів, що мешкають у кавказьких країнах. У сукупності наведений метааналіз довів, що поліморфізм гена *VDR rs1544410 BsmI* може надавати сприйнятливості до алергійних захворювань у певних популяціях.

Нами встановлено, що у носіїв A/A-генотипу варіанта *rs1544410* був підвищений ризик дефіциту вітаміну D. Так, за результатами співставлення генотипу та рівня вітаміну D виявлено асоціацію A/A із нижчим рівнем 25(OH)D у сироватці крові ($p < 0,05$).

У носіїв G/A-генотипу визначено ризик розвитку недостатності вітаміну D (ВШ 2,07; 95 % ДІ 1,28–3,34; $p = 0,014$) порівняно з таким в осіб контрольної групи. G/G-генотип мав негативний зв'язок із АД та недостатністю вітаміну D (ВШ 0,78; 95 % ДІ 0,70–0,96; $p = 0,017$), що свідчить про те, що у носія цього варіанта була нижча вірогідність мати АД та недостатній рівень 25(OH)D.

Це дослідження було також присвячене аналізу взаємодії між ідентифікованим *VDR rs1544410* та тяжкістю хвороби. Крім того, ми проаналізували зв'язок між середнім рівнем вітаміну D, його статусом та поліморфізмом *VDR rs1544410* як у хворих, так і у здорових осіб.

Механізм АД досі залишається дискусійним питанням. Одна із гіпотез полягає в тому, що під дією генетичних чинників, включаючи притаманну або специфічну імунну відповідь, пов'язані дефекти генів і фактори навколишнього середовища (алергени, подряпини, мікробне навантаження), виникають системне алергічне запалення та дефекти диференціювання ороговілих клітин, що зрештою призводить до порушення функції шкірного бар'єра [1, 12].

Представлені результати свідчать про те, що мутації гена *VDR* впливають на рівень вітаміну D у сироватці крові та спричиняють розвиток АД.

Висновки

Проведене дослідження показало, що поліморфізм гена *VDR rs1544410* може бути пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АД. Виявлено позитивні взаємодії між поліморфізмом *VDR rs1544410* та підвищеним ризиком захворювання.

A/A-гаплотипи зустрічаються з більш високою частотою у пацієнтів з АД, ніж у здорових осіб контрольної групи.

Перспективним може бути вивчення ефективності використання в комплексній терапії АД препарату вітаміну D.

Список літератури

1. Amo G., Marth M., Garcha-Menaya J.M. et al. Identification of novel biomarkers for drug hypersensitivity after sequencing of the promoter area in 16 genes of the vitamin D pathway and the high-affinity IgE receptor // *Front Genet.*— 2019.— Vol. 10.— P. 582–589. doi: 10.3389/fgene.2019.00582.
2. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chem. Biol.*— 2014.— Vol. 21 (3).— P. 319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
3. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions // *Endocr. Rev.*— 2019.— Vol. 40 (4).— P. 1109–1151. doi: 10.1210/er.2018-00126.
4. Campbell D.E., Boyle R.J., Thornton C.A., Prescott S.L. Mechanisms of allergic disease: environmental and genetic determinants for the development of allergy // *Allergy Clin. Immunol.*— 2015.— Vol. 45 (5).— P. 844–858. doi: 10.1111/cea.12531.
5. Chang S.W., Lee H.C. Vitamin D and health: the missing vitamin in humans // *Pediatr. Neonatol.*— 2019.— Vol. 60 (3).— P. 237–244. doi:10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
6. Galvão A.A., de Araújo Sena F., Andrade Belitardo E. et al. Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma // *Allergy Asthma Clin. Immunol.*— 2020.— Vol. 16 (1).— P. 62–72. doi: 10.1186/s13223-020-00460-y.
7. Illescas-Montes R., Melguizo-Rodríguez L., Ruiz C., Costela-Ruiz V.J. Vitamin D and autoimmune diseases // *Life Sci.*— 2019.— Vol. 233.— P. 116744. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116744.
8. Jang Y.H., Sim H.B., Moon S.Y. et al. House dust mite sensitization is inversely associated with plasma 25-hydroxy-vitamin D₃ levels in patients with severe atopic dermatitis // *Ann. Dermatol.*— 2017.— Vol. 29 (4).— P. 400–406. doi: 10.5021/ad.2017.29.4.400.
9. Kilic S., Silan F., Hiz M.M. et al. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*— 2016.— Vol. 2 (2).— P. 106–110. doi: 10.18176/jiaci.0020.
10. Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D // *Nutrients.*— 2019.— Vol. 11 (7).— P. 1460. doi: 10.3390/nu11071460.
11. Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function // *Nutrients.*— 2020.— Vol. 12 (5).— P. 1248–1256. doi: 10.3390/nu12051248.
12. Morales E., Sanchez-Solis M., Garcia-Marcos L. Vitamin D Metabolism Genes in Asthma and Atopy // *Mini Rev. Med. Chem.*— 2015.— Vol. 15 (11).— P. 913–926. doi: 10.2174/1389557515666150519105944.
13. Papadopoulou A., Kouis P., Middleton N. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and vitamin D levels with asthma and atopy in Cypriot adolescents: a case-control study // *Multidiscip. Respir. Med.*— 2015.— Vol. 10 (1).— P. 26–34. doi: 10.1186/s40248-015-0025-0.
14. Quirk S.K., Rainwater E., Shure A.K., Agrawal D.K. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis // *Expert. Rev. Clin. Immunol.*— 2016.— Vol. 12 (8).— P. 839–847. doi: 10.1586/1744666X.2016.1171143.
15. Rodrigues Simões T.M., da Silva R., Bianco B. et al. Vitamin D levels, frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms, and associations with overweight and asthma in Brazilian school children // *Ann. Nutr. Metab.*— 2019.— Vol. 75 (4).— P. 238–245. doi: 10.1159/000504872.
16. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator // *Nutrients.*— 2018.— Vol. 10 (11).— P. 1656–1666. doi: 10.3390/nu10111656.
17. Tamasauskiene L., Golubickaitė I., Ugenskiene R. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy // *Immun. Inflamm. Dis.*— 2021.— Vol. 4.— P. 1153–1159. doi: 10.1002/iid3.487.
18. Umar M., Sastry K.S., Al Ali F. et al. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases // *Skin Pharmacol. Physiol.*— 2018.— Vol. 31 (2).— P. 74–86. doi: 10.1159/000485132.
19. Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases // *Front Physiol.*— 2014.— Vol. 5.— P. 244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244.
20. Yiping M., Xiang Z., Yao X. et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic pontaneous urticaria in Chinese Hanpopulation // *Postepy Dermatol. Allergol.*— 2020.— Vol. 37 (2).— P. 250–254. doi: 10.5114/ada.2020.94843.
21. Yunchao O., Jiang X., Guan H. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Atopic Dermatitis in Chinese Han Population // *Int. J. Gen. Med.*— 2021.— Vol. 14.— P. 5301–5312. doi: 10.2147/IJGM.S326477.
22. Zhang L., Zhang S., He C., Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis // *A.J. Molecular and Cellular Immunology.*— 2020.— Vol. 49 (1–2).— P. 166–177. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325.
23. Zhang Y., Wu S., Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers // *Tissue Barriers.*— 2013.— Vol. 1 (1).— P. 23118. doi: 10.4161/tisb.23118.

Ehab Garibeh

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Polymorphism of VDR (BsmI) gene in patients with atopic dermatitis

Objective — to study the significance of the *BsmI* (*rs1544410*) gene of the *VDR* as a genetic molecular marker of the risk of atopic dermatitis (AD) development.

Materials and methods. The study included 54 patients with atopic dermatitis (the main group). The control group consisted of 32 people. All of the participants of this study lived in Podillia region and had Ukrainian origin. The method of allele detection is based on the polymorphism of the length of restriction fragments that are obtained after treatment with certain restriction enzymes. *BsmI* polymorphism was studied, the international polymorphism code is *rs1544410*. Correct distribution of genotype frequencies was determined in accordance with Hardy–Weinberg's law. Statistically significant differences were considered at $p < 0.05$.

Results and discussion. Analysis of the genotypes of single nucleotide polymorphism *rs1544410* of *VDR* gene in patients with atopic dermatitis showed the predominance of the heterozygous variant (G/A). However, the proportion of allele A reached $(47.2 \pm 3.7) \%$, which may indicate a significant number of people with increased risk of atopic dermatitis development. According to our study of the single nucleotide polymorphism of the *BsmI* gene of the *VDR* among the subjects of the control group, the percentage of A/A-genotype carriers was significantly lower than that of individuals with G/G

($p = 0.028$) and G/A-genotype ($p = 0.023$). While comparing the distribution of genotypes and alleles of single-nucleotide polymorphism *BsmI* *VDR* gene among individuals of the main and the control groups, we noted that allele A was more common in patients with atopic dermatitis (47.2 vs. 39.07 %, (OR 1.412; 95 % CI 0.203–0.978; $p = 0.271$). According to the obtained data, the carriers of the A/A-genotype dominated among the patients with severe atopic dermatitis, in contrast to the patients with a moderate course of the disease in whom G/A-genotype predominated. Carriers of the G/A- and G/G-genotypes also predominated among the patients with a mild course of the disease. Their number was significantly higher than that of the patients with the A/A-genotype ($p < 0.05$).

Conclusions. Polymorphism of the *VDR rs1544410* gene may be associated with an increased risk of atopic dermatitis development. Carriers of A/A-genotype of *VDR rs1544410* gene are more common among patients with atopic dermatitis than among healthy persons of the control group.

Keywords: polymorphism of *VDR* gene, atopic dermatitis.

Дані про автора:

Гарібєх Ехаб, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб
21050, м. Вінниця, вул. Магістратська, 21
E-mail: egaraibe@yahoo.com