

Яковлева О.О.¹, Ніколова О.М.²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна

Дискусійні проблеми генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D при бронхіальній астмі

Резюме. В огляді подано інформацію щодо варіантів генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D, який забезпечує безпосередньо фізіологічні впливи вітаміну через стимуляцію ядерних клітинних механізмів. Метою статті було ознайомлення з науковими досягненнями в світі щодо генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D і його асоціацій із бронхолегеневою патологією в різних регіонах планети. Пошук наукової літератури здійснено в інформаційних базах даних Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, PИHЦ. Регуляторні можливості активного гормонального впливу вітаміну D у бронхолегеневій патології, особливо при бронхіальній астмі, залишаються нез'ясованими патогенетичними ланками. У різних країнах світу досліджено окремі алелі, притаманні генетиці рецептора, переважно при бронхіальній астмі (БА) у дітей. Результати зіставляли з рівнями забезпеченості вітаміном D, симптомами та перебігом БА. Вони відрізняються за чотирма варіантами алелей: FokI, AраI, BsmI, TaqI. Різноманітність даних у окремих етнічних популяціях переважає, що не дозволяє отримати однозначні висновки, хоча зв'язок перебігу БА з дефіцитними станами вітаміну D домінує. Необхідне перспективне збільшення бази даних, уточнення генетичних варіантів метаболізму вітаміну D та його рецептора, білків-транспортів, CYP450, з проведенням популяційних досліджень.

Ключові слова: рецептор вітаміну D; генетичний поліморфізм рецептора; бронхіальна астма, діти, етнічні відмінності поліморфізму; огляд

Вступ

Фізіологічна регуляція вітаміном D настільки актуальна, що його вважають активним гормоном із різними властивостями, що потребує адекватного забезпечення ним організму людини [1]. Інтерес щодо доказової бази поширення D-дефіциту та залежних від нього порушень функцій організму весь час зростає [2].

Крім екзогенного насичення організму вітаміном D, значення мають ендогенні шляхи його складного метаболізму й транспорту до клітинних мембран або ядер за допомогою специфічного рецептора вітаміну D (VDR), який забезпечує, як зазначила О.А. Громова зі співавторів, надзвичайно широке коло відхилень розвитку й захворювань, особливо в дітей [3]. Через стимуляцію ядерних генів вітамін D виконує регуляторні функції в метаболізмі сполучної та кісткової тканин, імунній системі [3]. Ген VDR, розташований на корот-

кому плечі 12-ї хромосоми (12q12-q14), розміром до 75 Кб, включає 11 екзонів (серед них 8 екзонів (2–9)), які кодуєть структуру білка гена. За загальною номенклатурою алелей, поліморфізм гена рецептора вітаміну D ідентифікують ізоформами FokI (Ff rs2228570), AраI (Aa rs7975232 GT), BsmI (Bb rs 1544410 GA), TaqI (Tt rs731236 TC) [4].

Серед різної патології, яка може асоціюватися з розладами вітамінного статусу, проблема захворювань бронхолегеневої системи залишається найбільш дискусійною та недостатньо вивченою. Практично не доведено, через які механізми (запальні, імунні, метаболічні, електролітні) дефіцит вітаміну D може впливати на схильність, розвиток, перебіг та прогноз як бронхіальної астми (БА), так і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [5]. Доведено, що статус вітаміну D пов'язаний із впливами на силу скелетних м'язів при розвитку ХОЗЛ: зменшення його рівнів асо-

ціюється зі зниженням адаптації м'язів до силового навантаження [6].

Проблема забезпечення вітаміном D організму людини недостатньо висвітлена при захворюваннях респіраторної системи, тому їх спектр та патогенетичні ланки ураження провідної системи (трахеобронхіального дерева) та безпосередньо респіраторної системи (аерогематичного бар'єра) можуть мати зовсім різні механізми регуляторних функцій вітаміну D [7].

Серед недостатньо зрозумілих зв'язків вітаміну D з респіраторними захворюваннями алергічного генезу залишається й перебіг БА, особливо в дітей. Крім того, відомо, що поширеність БА в дітей зросла за останні п'ять десятиліть, і сьогодні вона є одним із найпоширеніших хронічних станів серед дітей віком молодше 18 років, які уражають майже 6,3 млн осіб у всьому світі. Це збільшення пояснюють тим, що ситуація частково пов'язана з урбанізацією, мікробними змінами в навколишньому середовищі, зростанням екологічного забруднення в поєднанні з алергічним навантаженням зовнішнього світу. Однак цей перелік може бути доповнений розумінням гормональних впливів вітаміну D при уточненні генетичного поліморфізму як шляхів метаболізму вітаміну D, так і поліморфізму VDR [8].

Метою огляду було проведення аналізу наукових досягнень у світі щодо генетичного поліморфізму рецептора вітаміну D та його асоціації з бронхолегеневою патологією в різних регіонах планети.

Матеріали та методи

Пошук наукової літератури здійснено в інформаційних базах даних Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, ПІНЦ стосовно етнічних особливостей та генетичних відмінностей рецептора вітаміну D у різних країнах в осіб із бронхолегеневою патологією.

Результати та обговорення

Бронхіальна астма є однією з важливих проблем охорони здоров'я в світі. За статистичними даними, поширеність БА становить від 1 до 16 %. Велике епідеміологічне дослідження, яке проводилось за дорученням ВООЗ у 70 країнах світу (серед 192), показало, що поширеність діагностованої БА в дорослих становить 4,3 % із коливанням від 0,2 % у Китаї до 21 % в Австралії. Поширеність БА, діагностованої за наявності свистячого дихання (маркера астми), була вдвічі вищою.

В Україні статистичні дані стосовно поширеності БА дорівнюють 0,5 %, що не узгоджується зі світовими показниками, тому можуть бути значно заниженими. Поширеність діагностованої лікарем БА (за словами респондентів) в Україні була майже в 6 разів менша (1,25 %), ніж виявлено при скринінговому опитуванні щодо симптомів цього захворювання, зокрема свистячого дихання (7,4 %) (за результатами міжнародного епідеміологічного дослідження CORE) [9].

Проте визначення БА лише за наявності респіраторних симптомів може завищувати її глобальну поширеність, насамперед це стосується бідних ресурсами

країн з обмеженим доступом до медичних закладів, можливостей функціональної діагностики та лікування. В останніх керівництвах наголошується, що гіподіагностика БА є значною проблемою, але не меншою може бути і її гіпердіагностика. У хворих на тяжку БА від 12 до 50 % діагноз захворювання не підтверджується в подальшому [9]. Ця ситуація віддзеркалює недостатню увагу щодо різних клінічних і наукових аспектів її перебігу. Серед недостатньо вирішених аспектів патогенезу БА слід назвати обмежене розуміння генетичних механізмів взаємної залежності статусу вітаміну D та ризиків виникнення БА. Особливо це стосується ролі індивідуальних варіантів рецептора вітаміну D.

Складна структура рецептора VDR, безумовно, може бути схильною до генетичних «поломок» — змін у будь-якому його домені, що й викликає різновекторні впливи на ефективність фізіологічної регуляції вітаміном D численних функцій в організмі.

Кількість публікацій щодо генетичного поліморфізму VDR значно зростає останніми роками й доповнює опубліковані нами результати дослідження [8] в окремих регіонах планети відносно географічних особливостей поширеності генетичних варіантів VDR, пов'язаних із кістковим метаболізмом та обміном кальцію й функцією м'язів. Значно менше досліджень націлені на зв'язок генетичних поліморфізмів VDR з бронхолегеневою патологією [8].

Очевидно, що наступна інформація свідчить про дуже різні співвідношення генетичних алелей при БА в окремих країнах та навіть в областях. Так, при обстеженні в Китаї серед дітей (43 хлопчики та 27 дівчаток віком 5–12 років, середній вік $8,84 \pm 3,21$ року; тривалість захворювання на БА — 1–3 роки, у середньому $1,84 \pm 0,57$ року) описані варіанти rs7975232 (Apal) та rs1544410 (BsmI) локусів гена VDR, що були обрані як локуси-кандидати. Тобто у 67 % хворих дітей на БА виявлено переважання саме rs1544410 (BsmI) [10].

Оцінка частоти поліморфізму гена VDR у дітей із БА була також метою дослідження в Україні (Одеса, 2017), середній вік дітей становив $7,6 \pm 1,3$ року (20 хлопчиків та 22 дівчинки). Основна група включала 22 осіб з БА та надмірною масою тіла (НМТ) або ожирінням, групу порівняння становили 20 дітей з БА і гармонійним фізичним розвитком. До групи контролю було включено 20 здорових дітей без будь-якої соматичної патології. У дітей основної групи індекс маси тіла (ІМТ) становив $21,00 \pm 1,34$ кг/м², відсоток жиру в організмі досягав $31,09 \pm 2,64$ %; у групі порівняння: ІМТ — $21,10 \pm 1,04$ кг/м², відсоток жиру в організмі — $30,15 \pm 2,55$ %. У групі контролю: ІМТ — $16,80 \pm 0,22$ кг/м² ($p < 0,05$ порівняно з показниками основної групи та групи порівняння), відсоток жиру — $14,5 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$ для обох груп). Із 42 дітей обстеженої когорти мутація гена (VDR rs1544410) Т/Т (гетерозиготний тип успадкування) виявлена в 64,3 % обстежених та 28,5 % хворих. Варіант С/Т мав нормальний розподіл генів (7,2 %). У групі контролю мутацій не виявлено, у 10 % здорових дітей — гетерозиготний тип успадкування С/Т. Тобто 90 % обстежених

мали нормальний розподіл генів ($p < 0,01$). Діти, які мають мутацію VDR, і діти, у яких було виявлено гетерозиготний тип успадкування, мали вірогідно нижчий рівень вітаміну D у сироватці крові ($12,10 \pm 0,67$ нг/мл і $13,53 \pm 0,26$ нг/мл відповідно), ніж діти з нормальним розподілом генів ($32,17 \pm 1,05$ нг/мл; $p < 0,01$). Тобто авторами встановлено статистичний зв'язок між наявністю поліморфізму гена VDR і рівнем вітаміну D. Крім того, підтверджено, що рівень іонізованого кальцію був вищим у дітей з дефіцитом вітаміну D [11].

У дослідженні, проведеному в Нідерландах, знайдено асоціацію між вітаміном D та ступенем контролю БА в обстежених дітей: 75 хворих на БА проти 227 здорових дітей контрольної групи; середній вік — 9,1 та 10,3 року відповідно. Авторами не виявлено вірогідних відмінностей рівня 25(OH)D у здорових дітей та хворих на БА. Однак існував зв'язок між рівнем вітаміну D та статусом контролю БА, також можливий зв'язок достатності вітаміну D та алелі VDR SNP FokI C, який, імовірно, має значення у відповіді на лікування БА [12].

У 2017 році проведено метааналіз для визначення взаємозв'язку між БА в дітей та поліморфізмом гена VDR — ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570) та TaqI (rs731236). Із 4 виявлених SNPs поліморфізму ApaI встановлено, що саме цей варіант відіграє певну роль при БА в азіатських дітей. На відміну від вищезазначеного поліморфізм FokI може бути пов'язаний з БА в осіб європеїдної раси. Поліморфізм BsmI незначно пов'язаний зі збільшеним ризиком БА в дітей, тоді як між TaqI не було знайдено жодної асоціації, та ризиком розвитку БА [13].

У кількох дослідженнях японських авторів (метааналіз та рандомізовані дослідження) було встановлено зв'язки між рівнем вітаміну D у сироватці крові та симптомами загострення БА в дітей. Так, аналіз рівня 25(OH)D у осіб віком від 1 до 4 років з БА, а також у здорових дітей підтвердив значне зниження рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на БА порівняно з контролем. Навпаки, у групі обстежених із достатнім рівнем вітаміну D загальна кількість загострень протягом попереднього року була значно нижчою порівняно з показниками у хворих дітей із дефіцитом вітаміну D. Зрозуміло, що ймовірність контрольованої БА була вищою в групі дітей з достатнім рівнем вітаміну D, це свідчить про позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D у сироватці крові та контролем перебігу БА [13].

Однак у декількох дослідженнях автори не виявили доказів того, що дефіцит або недостатність вітаміну D сприяє погіршенню перебігу БА у пацієнтів. 89 японським школярам віком 6–15 років, у яких діагностовано БА за критеріями GINA та спірометрії, був випадковим чином призначений для прийому вітаміну D ($n = 54$) чи плацебо ($n = 35$). 94 % пацієнтів використовували інгаляційні кортикостероїди або антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Початковий середній рівень вітаміну D становив 29 нг/мл у хворих на БА. Для оцінки перебігу БА використовували: тести контролю астми (Childhood Asthma Control Test) та

фізичного навантаження, ОФВ₁, тотальний та специфічний IgE, оцінювали алергічний анамнез. У дітей без протизапального лікування середній рівень вітаміну D становив 23 нг/мл. Кореляції між рівнем вітаміну D та зазначеними параметрами, запальними проявами та симптомами алергії авторами не виявлено [14].

Тому Всесвітня організація контролю алергії (World Allergy Organization, WAO) нещодавно повідомила, що не було знайдено підтримки для гіпотези про те, що додавання вітаміну D зменшує ризик виникнення алергічних захворювань у дітей. До того ж WAO запропонувала не використовувати вітамін D вагітним жінкам чи тим, які годують грудьми, а також здоровим немовлятам, як засіб профілактики алергічних захворювань [15].

Ще більше питань виникає при зіставленні генетичних варіантів VDR із застосуванням гормональної терапії. Так, у Бразилії було досліджено 77 дітей віком від 7 до 14 років, яких розподілили на 3 групи: хворі на БА, які застосовували інгаляційні глюкокортикоїди (іГК) більше одного року та які їх не застосовували, а також діти без БА та алергічних проявів. У результаті дослідження встановлено, що мають місце відмінності в наступному розподілі алелів гена рецептора: при БА — GG — 28,3 %, GA — 48,3 %, AA — 23,3 %, у контролі — GG — 29,4 %, GA — 70,6 %, AA — 0 %, тобто при БА збільшувалась частота алелі AA-варіанта [16].

В іншому дослідженні, проведеному в Бразилії, порівняли забезпеченість 25(OH)D та частоту 3SNP у гені VDR дітей, хворих на БА, та здорових осіб. Серед методів використовували вимірювання рівня 25(OH)D за допомогою радіоімунологічного аналізу, брали до уваги клінічний анамнез, SNPs (FokI, ApaI та TaqI) аналізували за допомогою PCR-RFLP-аналізу. Було обстежено 75 хворих на БА дітей (середній вік 9,1 року) та 227 здорових осіб (середній вік 10,3 року). У загальній групі частка достатнього рівня забезпеченості вітаміном D становила всього 14,9 %, тоді як недостатності — 44 %, дефіциту — 41,1 %. Стан забезпеченості 25(OH)D був подібним у хворих на БА та здорових дітей ($p = 0,57$). Однак частка достатнього рівня 25(OH)D у хворих на БА, відповідно зі стадіями 2, 3 та 4, визначеними Глобальною ініціативою лікування астми (GINA), значно відрізнялася: на тлі регулярної контролюючої терапії — 8,6 %, при початковій додатковій терапії — 16,6 %, при стійкому незадовільному контролі — 43,7 % ($p = 0,046$), тобто дефіцитні стани погіршували перебіг хвороби. Усі пацієнти, яким встановлена 4-та стадія БА (16/16), були гетерозиготними за алеллю C (SNP FokI VDR). У хворих із 2-ю стадією захворювання (30/33), із 3-ю стадією (16/24) та в контрольній групі (45/50) ($p = 0,007$), частота алелі C виявилась меншою, але це значення не підтвердилося після аналізу даних за допомогою методу логістичної регресії. Не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті ApaI та TaqI, однак знайдено можливу асоціацію статусу вітаміну D та алелі FokI C із більш високими потребами в терапії для досягнення контролю за БА. Вищезазначене дозволяє припустити, що такий варіант може бути залучений у відповідь на лікування

БА, а варіанти VDR також можуть відігравати певну роль у визначенні рівня 25(OH)D у плазмі крові [12].

У дослідженні, проведеному в Пакистані, показано зв'язок між поліморфізмами в інтроні 8 й екзоні 9 VDR та перебігом БА. Обстежено 100 хворих на БА та 100 здорових осіб з використанням PCR-RFLP (дослідження поліморфізмів в інтроні 8 та екзоні 9 гена VDR). За допомогою використання рекомбінантного гена-репортера люциферази VDR ці поліморфізми пов'язані зі стабільністю мРНК VDR. Припускають, що вони можуть впливати на імунну систему, регулюючи рівень експресії VDR. Генотипи, що оцінюються TaqI, пов'язані з БА, і, цілком можливо, що зареєстровані зміни стабільності мРНК VDR, викликані цими поліморфізмами, можуть бути причиною дерегуляції імунної системи, характерної для хворих на БА. Результати дослідження показали статистично значущі відмінності частот TaqI у генотипах при порівнянні у хворих на БА з відповідними даними здорових осіб, що може відігравати важливу роль у патогенезі БА [17].

Зв'язок між поліморфізмом гена в алелях FokI-рецептора вітаміну D і перебігом БА аналізували у єгипетських дітей. Була уточнена структура поліморфних варіантів VDR FokI гена в 180 дітей із БА алергічного ($n = 90$) та неалергічного генезу ($n = 90$) при порівнянні з результатами здорових дітей. Рівень загального IgE у сироватці крові вимірювали за допомогою ІФА. Результати показали, що частота генотипу FF була значно вищою в здорових дітей (серед 90 обстежених осіб вона досягала 50 %) порівняно з дітьми, хворими на БА ($n = 39$, лише 21,7 %, $p = 0,02$). Частота варіанта ff була значно вищою в дітей, що не мали БА алергічного генезу (серед 27 дітей, до 30 %), порівняно з особами, хворими на БА неалергічного генезу (серед 12 осіб, до 13,4 %, $p = 0,041$). Загальний IgE вірогідно відрізнявся серед трьох поліморфних генотипів VDR гена FokI у дітей з атопічною БА ($p = 0,007$), а найвищий його середній рівень був виявлений при наявності ff-генотипу [18].

Дослідження, проведене в Туреччині, включало 80 здорових дітей (контрольна група) та 100 дітей із БА віком від 5 до 18 років. Генотипи VDR (ApaI, TaqI та FokI) та мРНК VDR визначали в усіх групах. Авторами не було виявлено вірогідних відмінностей рівнів вітаміну D у групі хворих на БА та здорових дітей. Проте була виявлена асоціація між генотипом (CC) поліморфізму TaqI і генотипом (CA) поліморфізму ApaI та ризиком БА. За порівняння односторонніх поліморфізмів алельних частот у хворих на БА та контрольній групі не спостерігали вірогідної асоціації, проте порівняно з контрольною групою експресія мРНК VDR зменшилась у групі дітей, хворих на БА, з генотипами CC та CA ApaI, TT і TC-ізоформами TaqI ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують зв'язок між поліморфізмами TaqI та ApaI і розвитком БА [19].

Окремі спостереження доповнюють картину варіабельності алелей гена VDR у різних країнах останніми роками. Так, уперше серед населення Ірану оцінено поліморфізм VDR FokI як біомаркера для виявлення осіб з високим ризиком виражених клінічних про-

явів БА, після впливу на організм її тригерів: факторів навколишнього середовища, пренатального материнського впливу, алергенів, респіраторної інфекції, тютюнового диму, забруднюючих речовин, недоношеності та дієтичних факторів. Значні відмінності спостерігалися для поліморфізму FokI T > C (rs10735810) у хворих на БА порівняно з контролем ($p < 0,001$). Цей взаємозв'язок виявлено без огляду на стать та вік, але зв'язок БА із SNP (одиначні нуклеотидні поліморфізми) FokI порівняно зі здоровим контролем був виявлений у цьому дослідженні, що підтверджувало асоціацію БА з поліморфізмами SNP FokI. Визначення та представлення цього гена-кандидата може допомогти в розробці діагностичних та інтервенційних стратегій, які є безпечними, ефективними, необхідними й індивідуалізованими для пацієнтів, хворих на БА [20].

У поглибленому дослідженні підлітків на Кіпрі вивчено 190 осіб, хворих на БА, серед них — 69 із симптомами частих загострень (основна група) і 671 особа групи контролю. У хворих на БА визначали всі три генотипи VDR (BsmI, TaqI, ApaI) та рівень 25(OH)D у сироватці крові. Доведено, що розподіл генотипів TaqI суттєво відрізнявся між контрольною та основною групами. Генотип tt було виявлено у 21,3 % хворих порівняно з 12,9 % у контролі. Навпаки, не спостерігалось відмінностей між контрольною групою та пацієнтами з наявністю астматичних хрипів та загостренням БА на тлі поліморфних ділянок BsmI та ApaI. Після стратифікації наявності гіповітамінозу D виявлено значну асоціацію між генотипом tt поліморфізму TaqI з проявами хрипів та БА в тих, у кого діагностували нормальний рівень вітаміну D (> 20 нг/мл), але не в осіб із низьким його рівнем. Висновки свідчать про те, що саме варіант генотипу TaqI VDR асоціюється з БА. Цей поліморфізм може сприяти розвитку БА навіть за умов нормального рівня вітаміну D (> 20 нг/мл) [21].

Для розуміння залежності статусу вітаміну D з проявами бронхолегеневої та іншої патології безперечно значення мають індивідуальні метаболічні шляхи при формуванні активних форм вітаміну D, які залежать від активності низки ферментів, зокрема від цитохрому P450 та його ізоформ. У пілотному дослідженні в Торонто (Канада) було встановлено, що низький рівень вітаміну D асоціювався з тяжким перебігом БА у дітей, причому молоді афроамериканці, що мешкають у великому місті, мають високий рівень гіповітамінозу D та частоту БА. Із наявністю БА та низьким рівнем вітаміну D асоціювався лише гомозиготний генотип цитохрому CYP2R1 (rs10766197, $p = 0,044$). SNYP CYP24A1 (rs2248137) ($p = 0,006$). У когорті хворих на БА було виявлено декілька значущих асоціацій між SNP рецептора та симптомами БА. VDR SNP FokI (rs2228570) асоціювався з більш високими показниками частоти нападів на БА у нічний час ($p = 0,04$), нижчими базовими рівнями спірометричних показників ($p < 0,05$), або з більшістю позитивних тестів на аероалергенні показники шкіри ($p = 0,003$) та підвищеними рівнями IgE ($p < 0,001$). В обговоренні автори дослідження наголошують, що варіанти генів як метаболізму вітаміну

D, так і його рецептора, пов'язані з клінічними кількісними характеристиками БА у молодих афроамериканців. Спектр цих асоціацій може бути поповнений, і це свідчить про необхідність проведення великого популяційного генетичного дослідження щодо вітаміну D у цій когорті [22].

Достатньо поглибленим є дослідження, в якому було оцінено VDR як частину хромосоми 12q та проаналізовано відповідь на асоціації поліморфізму VDR із БА та atopією в популяції засновників Квебеку (Канада). Двадцять вісім локусів були генотиповані в 582 сім'ях. У досліджуваних кандидатів поліморфізм AраI VDR продемонстрував недостатнє успадкування алелі С у співвідношенні 4 : 5 ($p = 0,01$). Ця асоціація була більш вираженою в дівчат ($p = 0,009$). Також спостерігалися статеві-специфічні асоціації між множинними поліморфізмами VDR та IgE ($p = 0,006-0,01$). Продемонстровано асоціацію 4 із 6 варіантів VDR з БА ($p = 0,02-0,04$) у когортному дослідженні (517 жінок з БА та 519 осіб без захворювання). Ці результати також свідчать, що варіанти VDR можуть впливати на БА та сприйнятливості до алергії [23].

У Коннектикуті дослідники звернули увагу і на транспорт вітаміну D. Потенційні впливи, пов'язані з вітаміном D, на запальні захворювання, такі як БА, є суперечливими, вони включають припущення, що недостатність вітаміну D пов'язана з підвищенням захворюваності на БА. Білок, що зв'язує вітамін D, транспортує його метаболіти в кровообіг. Одноклітинні поліморфізми в гені GC, які кодують білок, що зв'язує вітамін D, можуть бути пов'язані з циркулюючим рівнем метаболіту вітаміну D у здорових немовлят і малюків. Дослідники перевірили гіпотезу, що одиничні нуклеотидні поліморфізми, які кодують варіанти D432E та T436K, визначають подальший розвиток БА у здорових дітей. Отримані результати свідчать про те, що генотип GC був доступний для оцінки у 463 осіб; після первинного аналізу всіх даних аналіз обмежився переважною латиноамериканською популяцією (72,1%), щоб мінімізувати потенційні заплутані наслідки етнічної приналежності. Бронхіальну астму діагностували в 87 дітей (26%). Особи з генотипом GC, що кодує варіант ET/ET (Gc1s/Gc1s), мали менші шанси на розвиток БА, це слід трактувати як захисний ефект, порівняно з дітьми з варіантом DT/DT (Gc1f/Gc1f). Авторами зроблено висновок, що для латиноамериканської популяції міста Нью-Хейвен, штат Коннектикут, генотип ET/ET (Gc1s/Gc1s) білка, що зв'язує вітамін D, може забезпечити захист від розвитку БА, порівняно з диким типом генотипу DT/DT (Gc1f/Gc1f) [24].

У популяції курдів дослідили шляхи молекули вітаміну D, що включали в себе сироватковий вітамін D та білок, що зв'язує вітамін D (VDBP), а також генетичні особливості VDR та VDBP у хворих на БА. Сироватковий рівень вітаміну D та VDBP вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу. VDR rs1544410, rs2228570, VDBP rs7041 оцінювали за допомогою поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів ПЛР (PCR-RFLP). Отримані результати свідчать про зна-

чне зниження рівня вітаміну D у крові хворих на БА порівняно з контролем ($16,26 \pm 6,76$ нг/мл проти $23,05 \pm 10,57$ нг/мл, $p = 0,001$). Дослідники встановили кореляцію між рівнем вітаміну D та результатами оцінки пацієнтів (зниження рівня вітаміну D, пов'язане з функціональними результатами, включало зменшення ОФВ₁, ФЖЄЛ та їх співвідношення, ступінь тяжкості БА, тоді як підвищений рівень VDBP у крові не пов'язаний з цими характеристиками). Підвищений рівень VDBP у сироватці крові пацієнтів, хворих на БА порівняно з контролем ($1044,60 \pm 310,82$ мкг/мл проти $545,95 \pm 121,73$ мкг/мл, $p < 0,001$), сприяв ризику прогресування БА в осіб з генотипами VDR rs2228570 CC та VDBP rs7041 GG (відносний ризик (OR) = 3,56, $p = 0,04$ та OR = 2,58, $p = 0,01$ відповідно). Ці результати пояснюють вплив генетичних варіацій VDR та VDBP на доповнення до динаміки концентрацій вітаміну D та VDBP у крові на ризик розвитку БА в популяції курдів [25].

Аналогічно VDR rs2228570 також був фактором ризику сприйнятливості БА у дітей кавказької популяції (OR = 1,23, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,06–1,56, $p = 0,01$) та алеллю (OR = 1,56, 95% ДІ 1,05–2,4, $p = 0,03$) моделі у пацієнтів, що свідчить про поліморфізм FokI. Проте поліморфізм AраI має значення у дітей, хворих на БА, з Азіатського континенту. Поліморфізм BsmI незначно сприяє розвитку цього захворювання у гомозиготних дітей (OR = 1,462, 95% ДІ 1,02–2,11, $p = 0,04$). Між поліморфізмом TaqI та ризиком БА у дітей зв'язку не виявлено [13].

Отже, подано окремі ілюстрації щодо генетичного поліморфізму VDR, деяких ферментів його метаболізму або транспортного білка. Дослідження проводили в різних країнах планети, в різних етнічних популяціях. Часто спостерігається незначна чисельність обстежених хворих на БА, переважно дітей різного віку, що знижує інформативну цінність отриманих висновків, які відрізняються різноманітністю, та зменшує їх переконливість. Така ситуація, безумовно, націлює на подальше накопичення обсягу інформації для зменшення дискусійних аспектів щодо висвітленого нами питання.

Висновки

Переважна кількість інформації та проведені дослідження свідчать про наявний асоціативний зв'язок між недостатнім забезпеченням вітаміном D, перебігом БА та порушеною функцією легень у дітей за обструктивним типом. Результати оцінки генетичного поліморфізму VDR значно відрізняються в окремих етнічних групах населення планети, тому неможливо визначити найбільш несприятливий варіант поліморфізму. Особливості генетичних варіантів VDR в різних регіонах України невідомі.

У науковій перспективі необхідні пролонговані додаткові дослідження для остаточного визначення того, через які генетичні механізми недостатність вітаміну D, його рецептора викликають або погіршують перебіг та симптоми, пов'язані з астмою у дітей.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів та фінансової підтримки при підготовці даної статті.

Внесок співавторів у друковану роботу: О.О. Яковлева — концепція дослідження, аналіз отриманих даних, оформлення тексту; О.М. Ніколова — збір та обробка матеріалу.

Список літератури

1. Povoroznyuk V.V., Balatska N.I. Deficiency of vitamin D among Ukrainian population: risk-factors of development. *Reproductive endocrinology*. 2013. 5(13). 7-13. (In Ukrainian).
2. Yakovleva O.A., Konovalova N.V., Engel A. Vitamins due to evidence-based medicine positions. *Medix Antaging*. 2008. 4(04). 31-36. (In Ukrainian).
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Full-genomic analysis of binding sites of vitamin D receptor. *Medical Council*. 2016. 01. 12-21. (In Russian).
4. Bhanushali A.A., Lajpal N., Kulkarni S.S. et al. Frequency of FokI and TaqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J. Hum. Genet*. 2009. 15(3). 108-113.
5. Hopkinson N.S., Li K.W., Kehoe A. et al. Vitamin D receptor genotype influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008. 87(2). 385-390.
6. Jackson A.S., Shrikrishna D., Kelly J. et al. Vitamin D and skeletal muscle and endurance in COPD. *Eur. Respir J*. 2013. 41. 309-316.
7. Pfeffer P.E., Hawrylowich C.M. Vitamin D and lung disease. *Thorax*. 2012;67(11):1018-1020.
8. Yakovleva O.A., Nikolova O.M., Doroshkevych I.A., Shcherbeniuk N.V. Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. *Pain. Joints Spine*. 2017. 2(7). 73-78. (In Ukrainian).
9. Feschenko Y.I. New approach to the improvement of asthma control in world practice. 2019. 4. 56-57. ISSN 2307-3373. (In Ukrainian).
10. Hou C., Zhu X., Chang X. Correlation of Vitamin D receptor with bronchial asthma in children. *Exp. Ther. Med*. 2018. 15(3). 2773-2776. doi: 10.3892/etm.2018.5739.
11. Velichko V.I., Pichuhina Yu.A., Bazhora Ya.I. The correlation between the VDR gene polymorphism and the level of vitamin D in children with bronchial asthma on the background of overweight or obesity. *Health of Society*. 2017. 4(6). 109-112. doi: 10.22141/2306-2436.6.4.2017.123505 (In Ukrainian).
12. Einisman H., Reyes M.L., Angulo J. et al. Vitamin D Levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2015. 26(6). 545-50. doi: 10.1111/pai.12409.
13. Zhao D.D., Yu D.D., Ren Q.Q. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: a meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol*. 2017. 52(4). 423-429. doi: 10.1002/ppul.23548.
14. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T. et al. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2016. 71(7). 1001-1009. doi: 10.1542/peds.2017-2475MMMM.
15. Yepes-Nunez J.J., Fiocchi A., Pawankar R. et al. World allergy organization — McMaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Vitamin D. *World Allergy Organ. J*. 2016. 17(9). 17. doi: 10.1186/s40413-016-0108-1.
16. Santosa H.L.B.S., Silvab S.S., Paulab E. et al. Vitamin D receptor gene mutations and vitamin D serum levels in asthmatic children. *Rev. Paul Pediatr*. 2018. 36(3). 268-274. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00016>
17. Arababadi M.K., Abousaidi H., Hassanshahi G. et al. Polymorphisms within exon 9, but not intron 8, of the vitamin D receptor gene are associated with asthma. *Iranian journal of basic medical Science*. 2011. 14(3). 225-230.
18. Nabih E.S., Kamel T.B. Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and atopic childhood bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014. 63. 547-552. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.02.012.
19. Kilic M., Ecin S., Taskin E., Sen A., Kara M. The Vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2019. 2(32). 63-69. doi: 10.1089/ped.2018.0948636363.
20. Bijanzadeh M., Sharifbakhsh S., Keshavarzi F., Mohammadiasl J. Vitamin D receptor gene polymorphism and asthma in Southern Iran. *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2018. 15(3). 156-160. doi: 10.2174/1573398X1566181224102151.
21. Papadopoulou A., Priftis K.N. Vitamin D and vitamin D receptor in asthma and allergy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2015. 15(10). 798. <https://www.researchgate.net/publication/279808615>.
22. Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S. et al. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study. *Journal of Investigative Medicine*. 2011. 59(6). 938-46. doi: 10.2310/JIM.0b013e318220df41.
23. Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. 170(10). 1057-65. doi: 10.1164/rccm.200404-447OC.
24. Navas-Nazario A., Li F.Y., Shabanova V. et al. Effect of vitamin D-binding protein genotype on the development of asthma in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014. 112(6). 519-524. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.017.
25. Nasiri-Kalmarzi R., Abdi M., Hosseini J. et al. Association of vitamin D genetic pathway with asthma susceptibility in the Kurdish population. *J. Clin. Lab. Anal*. 2020. 34(1). 1-8. doi: 10.1002/jcla.23039.

Отримано/Received 14.08.2020

Рецензовано/Revised 01.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2020 ■

Information about authors

O. Yakovleva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: dr_yakovleva@meta.ua; phone: +38 (097) 587 06 51; <http://orcid.org/0000-0001-8171-7414>.

O. Nikolova, PhD student of third year study, Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; physician, doctor of admission department, Communal nonprofit enterprise Vinnytsya regional clinical hospital named after N.I. Pirogov Vinnytsya Regional Council. e-mail: Dr.Nikolova@ukr.net; phone number: +38 (097) 996 39 08; <http://orcid.org/0000-0003-2146-5109>.

Яковлева О.А.¹, Николова О.М.²

¹*Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина*

²*Коммунальное некоммерческое предприятие «Винницкая областная клиническая больница имени Н.И. Пирогова Винницкого областного совета», г. Винница, Украина*

Дискуссионные проблемы генетического полиморфизма рецептора витамина D при бронхиальной астме

Резюме. В обзоре представлена информация о вариантах генетического полиморфизма рецептора витамина D, который обеспечивает непосредственные физиологические эффекты через рецепторы, локализованные в клеточном ядре. Целью статьи было ознакомление с научными достижениями в мире по поводу генетического полиморфизма рецептора витамина D и ассоциаций его полиморфизмов с бронхолегочной патологией в различных регионах планеты. Поиск научной литературы осуществлен в информационных базах данных Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, PubMed, ResearchGate, РИНЦ. Регуляторные возможности активного гормонального влияния витамина D при бронхолегочной патологии, особенно при бронхиальной астме (БА), остаются среди неизученных патогенетических звеньев. В разных странах мира исследованы отдельные аллели, присущие ге-

нетике рецептора, преимущественно при БА у детей. Результаты сопоставлялись с уровнями обеспеченности витамином D, симптомами и течением БА. Они отличаются по четырем вариантам аллелей: FokI, ApaI, BsmI, TaqI. Разнообразие данных в отдельных этнических популяциях преобладает, что не позволяет получить однозначные выводы, хотя связь течения БА с дефицитным статусом витамина доминирует. Необходимо перспективное увеличение базы данных, уточнение генетических вариантов всех задействованных в метаболизме и эффектах витамина составляющих (белков-транспортеров, цитохрома P450 и рецептора витамина D), с расширением географии исследований в мире.

Ключевые слова: рецептор витамина D; генетический полиморфизм рецептора; бронхиальная астма, у детей; этнические различия полиморфизма; обзор

Olha Yakovleva¹, Olha Nikolova²

¹*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

²*Communal nonprofit enterprise Vinnytsya regional clinical hospital named after N.I. Pirogov by the Vinnytsya Regional Council, Vinnytsya, Ukraine*

Controversial problems of Vitamin D receptor genetic polymorphism in patients with bronchial asthma

Abstract. The review presents information on variants of Vitamin D receptor's genetic polymorphism, ensuring the direct physiological effects of the Vitamin via stimulation of nuclear cellular mechanisms. The article was aimed at raising awareness of the global scientific advances in the field of Vitamin D receptor's genetic polymorphism and its association with bronchopulmonary pathology in various regions of the planet. The search of scientific references was carried out in the Scopus, Web of Science, The Cochrane Library, Pubmed, ResearchGate, Russian Science Citation Index (RINC) information databases. The regulatory potential of the Vitamin D active hormonal effects in the bronchopulmonary pathology, especially in bronchial asthma (BA), remains unclear in terms of its pathogenetic links. Individual alleles inherent in the receptor genetics were studied, primarily in children with BA across

the world. The results were compared as to levels of Vitamin D supplementation, BA symptoms and course. The divergences were found in the four variants of alleles: FokI, ApaI, BsmI, TaqI. Those divergences prevail in the individual ethnic populations, limiting our capacities of drawing unambiguous conclusions, although the relationship between the course of BA and the deficient Vitamin's status remains predominant. It is necessary to widen the database prospectively, to clarify the genetic variants of all the components involved in the metabolism and the Vitamin's effects (transporter proteins, cytochrome P450 and vitamin D receptor) while the research geography is also expanding in the world.

Keywords: vitamin D receptor review; genetic polymorphism of receptor; bronchial asthma in children; ethnic differences in polymorphism