

УДК 616.71-018.4-073.48-079.43:616.33/.342-002]-053.2

Х.Б. Наконечна

Вплив поліморфізмів гена VDR на стан кісткової системи в дітей із гастродуоденальною патологією

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна

Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 2(87): 39-43. doi: 10.15574/PS.2025.2(87).3943

For citation: Nakonechna KhB. (2025). The influence of VDR gene polymorphisms on the state of the skeletal system in children with gastroduodenal pathology. Paediatric Surgery (Ukraine). 2(87): 39-43. doi: 10.15574/PS.2025.2(87).3943.

Здоров'я кісткової тканини, що формується в дитинстві, значною мірою залежить від мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Гастродуоденальна патологія в дітей може порушувати всмоктування нутрієнтів, що впливає на МЩКТ. Важливу роль у регулюванні МЩКТ відіграють генетичні чинники, зокрема, поліморфізми гена рецептора вітаміну D (VDR).

Мета – вивчити зв'язок між показниками МЩКТ і поліморфізмами ApaI і TaqI гена VDR у дітей із захворюваннями гастродуоденальної ділянки.

Матеріали і методи. Обстежено 146 дітей віком від 6 до 17 років із гастродуоденальною патологією (основна група) і 38 практично здорових дітей (контрольна група), у яких методом ультразвукової денситометрії визначено МЩКТ. 104 дітям основної та усім пацієнтам контрольної групи проведено генотипування поліморфізмів ApaI і TaqI гена VDR методом полімеразної ланцюгової реакції. Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснено за допомогою пакетів прикладних програм для статистичного аналізу даних медико-біологічних досліджень «Microsoft Excel», «IBM SPSS Statistics V27» і «Statistica Version 10».

Результати. У дітей основної групи виявлено статистично значуще зниження медіани показника МЩКТ порівняно з групою контролю – відповідно 84% і 92,5%. Зафіксовано статистично значущу різницю в розподілі генотипів поліморфізму ApaI між основною і контрольною групами із переважанням генотипу *aa* в основній. Серед пацієнтів із гастродуоденальною патологією встановлено статистично значущу відмінність між підгрупами за рівнем МЩКТ і поліморфізмами ApaI і TaqI. Генотипи *AA* і *Aa* поліморфізму ApaI та генотип *TT* поліморфізму TaqI асоціювалися зі зниженою МЩКТ, тоді як генотипи *aa* (ApaI) і *tt* (TaqI) – із нормальними показниками МЩКТ.

Висновки. Діти з гастродуоденальною патологією мають високий ризик зниження МЩКТ. Генотипи *AA* і *Aa* поліморфізму ApaI та генотип *TT* поліморфізму TaqI гена VDR є генетичними предикторами зниження МЩКТ у цієї когорти пацієнтів, тоді як генотипи *aa* (ApaI) і *tt* (TaqI) виявляють протективну дію.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

Конфлікт інтересів відсутній.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, поліморфізм гена VDR, гастродуоденальна патологія, діти.

The influence of VDR gene polymorphisms on the state of the skeletal system in children with gastroduodenal pathology

Kh.B. Nakonechna

SNPE «Danylo Halytskyi Lviv National Medical University», Ukraine

Bone health, which is formed during childhood, largely depends on bone mineral density (BMD). Gastroduodenal pathology in children can impair nutrient absorption, which affects BMD. Genetic factors, particularly polymorphisms of the vitamin D receptor (VDR) gene, play a significant role in the regulation of BMD.

Original articles. Abdominal surgery

Aim – to study the relationship between BMD indicators and the Apal and Taql polymorphisms of the VDR gene in children with diseases of the gastroduodenal area.

Materials and methods. A total of 146 children aged 6 to 17 years with gastroduodenal pathology (main group) and 38 apparently healthy children (control group) were examined. BMD was determined using ultrasound densitometry. Genotyping of the Apal and Taql polymorphisms of the VDR gene was performed for 104 children from the main group and all children in the control group using the polymerase chain reaction method. Statistical processing of the research results was carried out using the application software packages for statistical analysis of medical and biological research data: «Microsoft Excel», «IBM SPSS Statistics V27» and «Statistica Version 10».

Results. A statistically significant decrease in the median BMD was found in the main group of children compared to the control group – respectively 84% versus 92,5%. A statistically significant difference was recorded in the distribution of genotypes of the Apal polymorphism between the main and control groups with a predominance of the *aa* genotype in the main group. Among patients with gastroduodenal pathology, a statistically significant difference was established between subgroups based on BMD levels and the Apal and Taql polymorphisms. The *AA* and *Aa* genotypes of the Apal polymorphism and the *TT* genotype of the Taql polymorphism were associated with reduced BMD, whereas the *aa* (Apal) and *tt* (Taql) genotypes were associated with normal BMD indicators.

Conclusions. Children with gastroduodenal pathology have a high risk of decreased BMD. The *AA* and *Aa* genotypes of the Apal polymorphism and the *TT* genotype of the Taql polymorphism of the VDR gene are genetic predictors of reduced BMD in this patient cohort, while the *aa* (Apal) and *tt* (Taql) genotypes exhibit a protective effect.

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committee of the institution. Informed consent was obtained from all patients (parents or legal guardians).

The author declares no conflict of interest.

Keywords: bone mineral density, VDR gene polymorphism, gastroduodenal pathology, children.

Вступ

Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) є ключовим показником міцності кісток та основним чинником у діагностуванні й прогнозуванні ризику остеопорозу [13]. Процес накопичення пікової кісткової маси відбувається переважно в дитячому і підлітковому віці, що визначає здоров'я кісток і ризик переломів у дорослому житті. На формування МЩКТ впливають численні чинники. Серед них і генетична схильність, яка відіграє одну з провідних ролей.

Центральною ланкою в регулюванні кальцієво-фосфорного обміну і кісткового метаболізму є вітамін D і його рецептор (VDR). Численні дослідження в багатьох країнах свідчать, що поліморфізми гена VDR, зокрема, *FokI*, *BsmI*, *TaqI* і *ApaI*, можуть значно впливати на МЩКТ у різних популяціях, модулюючи ризик розвитку остеопорозу. Проте результати цих досліджень залишаються суперечливими: деякі автори знаходять значущий зв'язок між поліморфізмами VDR і МЩКТ, тоді як інші не підтверджують такої асоціації [2,3,5,7–9,12].

Ця неузгодженість, імовірно, пов'язана з тим, що поліморфізми VDR мають несхожий розподіл генотипів у різних етнічних групах, а також через складну взаємодію між генетичними й зовнішніми чинниками [2]. Зокрема, вплив поліморфізмів гена VDR на МЩКТ може змінюватися залежно від рівня забезпеченості організму вітаміном D, споживання кальцію з їжею і тривалості інсоляції [4,6,14]. Деякі дослідження свідчать, що асоціація між поліморфізмом VDR і МЩКТ стає більш вираженою

внаслідок низького споживання кальцію або дефіциту вітаміну D [1].

Крім того, зважаючи на майже універсальну наявність VDR у тканинах і клітинах людського організму, ця взаємодія може відрізнятися і на тлі перебігу супутніх захворювань, зокрема тих, що впливають на процеси травлення і всмоктування [10]. Хронічна гастродуоденальна патологія в дітей призводить до порушення абсорбції кальцію і вітаміну D, створюючи умови, за яких генетична схильність до зниження МЩКТ може проявитися найбільш виражено. Тому необхідні подальші дослідження для з'ясування складної взаємодії між поліморфізмами гена VDR, МЩКТ і ризиком остеопенії на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту.

Мета дослідження – проаналізувати зв'язок між показниками мінеральної щільності кісткової тканини та поліморфізмами *ApaI* і *TaqI* гена VDR у дітей із захворюваннями гастродуоденальної ділянки.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили 146 дітей із гастродуоденальною патологією віком від 6 до 17 років, яких лікували в І педіатричному відділенні КНП ЛОР «Клінічний центр дитячої медицини – ОХМАТДИТ» (основна група). Контрольну групу становили 38 практично здорових дітей аналогічного віку без супутніх і хронічних захворювань, яких госпіталізували для планового оперативного втручання з приводу пахвинної грижі.

Усім дітям провели ультразвукову денситометрію в ділянці п'яткової кістки в режимі реального часу

на приладі «Achilles Express» з використанням гелю для ультразвукового дослідження з метою забезпечення якісного контакту між датчиком апарата і шкірою пацієнта. Результати виражали у відсотках щодо вікової норми. Показник МЩКТ $\geq 85\%$ вважали нормою, а $< 85\%$ – зниженням МЩКТ (остеопенією).

104 пацієнтам основної групи і всім дітям контрольної групи провели молекулярно-генетичне дослідження для визначення поліморфізмів *ApaI* (rs7975232) і *TaqI* (rs731236) гена *VDR*. З венозної крові стандартним методом виділили ДНК. Генотипування виконали методом полімеразної ланцюгової реакції в автоматичному режимі на термоциклерах «AMPLY-4» із подальшим аналізом поліморфізму довшини рестрикційних фрагментів.

Статистичне опрацювання результатів досліджень здійснили 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 виконали за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2). Вірогідність відмінностей показників між групами визначили за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed). Результати порівняння груп вважали достовірними за $p < 0,05$. Також визначили ризики виникнення події за допомогою показника відношення шансів (OR). Відношення шансів вважали значущим, якщо 95% довірчий інтервал (95% CI) не включав 1,0.

Роботу виконали з дотриманням принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, ICH GCP і відповідних законів України, що схвалено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького». На проведення досліджень отримали інформовану згоду пацієнтів і батьків дітей або їхніх опікунів.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів основної групи медіана показника МЩКТ із верхнім і нижнім кuartилями становила 84,0% (80; 90), а в пацієнтів контрольної – 92,5% (87,75; 97). Рівень МЩКТ у межах норми в основній групі діагностували в 72 (49,3%) пацієнтів при медіані 90% (88; 92,75). Водночас у 74 (50,7%) пацієнтів основної групи показник МЩКТ був зниженим при медіані 80,0% (78; 83). У групі контролю 34 (89,5%) дитини мали МЩКТ у межах норми при медіані

93,0% (89; 97). І лише в 4 (10,5%) обстежених зареєстрували зниження МЩКТ при медіані 80,5% (80; 83,25). Простежили чітку тенденцію до більшої частоти зниженої МЩКТ в основній групі, аніж контрольній. За двобічним точним критерієм Фішера ці відмінності були статистично значущими – $p < 0,05$.

За результатами аналізу розподілу генотипів поліморфізмів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* в основній групі найчастіше діагностували генотип *aa* поліморфізму *ApaI* – 50 пацієнтів, а генотип *tt* поліморфізму *TaqI* – 46. У контрольній групі відповідно найчастіше відзначали генотипи *Aa* – 18 дітей і *Tt* – 17. За розподілом генотипів поліморфізму *ApaI* гена *VDR* в основній і контрольній групах визначили статистично значущі відмінності за критерієм χ^2 Пірсона – $\chi^2 = 8,317$; $p = 0,016$. Натомість, порівнявши розподіл генотипів поліморфізму *TaqI* гена *VDR* між основною і контрольною групами, статистично значущої різниці не виявили – $\chi^2 = 3,931$; $p = 0,14$ [11].

Зважаючи на суттєві відмінності в рівнях МЩКТ і розподілі поліморфізмів між групами, проаналізували генотипи залежно від рівня МЩКТ в основній групі. Встановили статистично значущу відмінність за всіма генотипами поліморфізму *ApaI* гена *VDR* між підгрупами дітей із гастродуоденальною патологією при нормальній і зниженій МЩКТ – $\chi^2 = 25,7$; $p < 0,05$. Серед дітей зі зниженою МЩКТ значно переважають носії генотипів *AA* і *Aa*, тоді як генотип *aa* траплявся значно рідше порівняно з підгрупою з рівнем МЩКТ у межах норми.

За розподілом генотипів поліморфізму *TaqI* гена *VDR* залежно від рівня МЩКТ в основній групі виявили статистично значущу відмінність за рахунок генотипів *TT* і *tt* – $\chi^2 = 20,891$; $p < 0,05$. Так, генотип *TT* значно частіше траплявся серед дітей зі зниженою МЩКТ, а генотип *tt* – серед дітей із МЩКТ у межах норми (табл.).

У дітей із гастродуоденальними хворобами OR для генотипу *AA* поліморфізму *ApaI* гена *VDR* становило 0,101 з межами 95% CI 0,021–0,48, а для генотипу *Aa* – 0,349 (0,154–0,79). Натомість OR для генотипу *aa* поліморфізму *ApaI* гена *VDR* становило 8,0 (3,27–19,571). Для поліморфізму *TaqI* гена *VDR* статистично значущі показники OR визначили для генотипу *TT* – 0,04 (0,005–0,319), *tt* – 4,014 (1,732–9,301). Отже, діти з гастродуоденальною патологією, які є носіями генотипів *AA*, *Aa* і *TT*, прогностично мають схильність до розвитку остеопенії. А пацієнти з генотипами *aa* і *tt* мають шанс на збереження МЩКТ у межах норми.

Результати дослідження підтвердили тезу, що діти з хронічною гастродуоденальною патологією ста-

Original articles. Abdominal surgery

Таблиця

Розподіл генотипів поліморфізмів ApaI і TaqI гена VDR в основній групі залежно від рівня мінеральної щільності кісткової тканини

Генотип		AA	Aa	Aa	TT	Tt	tt
Рівень МЩКТ	норма	2	16	40	1	23	34
	знижений	12	24	10	14	20	12
χ^2		25,7, $p < 0,05$			20,891, $p < 0,05$		
p^*		0,001	0,0147	0,0	0,0	0,8413	0,0014
OR		0,101	0,349	8,0	0,04	0,854	4,014
95% CI		0,021–0,48	0,154–0,79	3,27–19,571	0,005–0,319	0,39–1,873	1,732–9,301

Примітка: * p – точний двосторонній критерій Фішера.

новлять групу ризику щодо розвитку остеопенічного синдрому. Статистично значуще зниження МЩКТ у пацієнтів основної групи, імовірно, стало наслідком комплексного впливу хронічного запального процесу в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, яке може призводити до порушення всмоктування кальцію, фосфору і вітаміну D – ключових компонентів для адекватної мінералізації кісток.

За результатами статистичного аналізу виявили, що поліморфізми ApaI і TaqI гена VDR асоційовані з рівнем МЩКТ у дітей із гастродуоденальною патологією. Генотипи AA і Aa поліморфізму ApaI і генотип TT поліморфізму TaqI гена VDR проявили себе чинниками ризику зниження МЩКТ. Водночас генотипи aa (ApaI) і tt (TaqI) показали протективний ефект щодо збереження МЩКТ у межах норми в цій когорті пацієнтів.

Отримані дані узгоджуються з деякими попередніми дослідженнями, які вказують на зв'язок цих поліморфізмів із ризиком розвитку остеопорозу [3,5]. Проте водночас вони вносять важливе уточнення. Так, відсутність значущої різниці в розподілі поліморфізму TaqI в основній і контрольній групах загалом, але наявність чіткої асоціації цього поліморфізму з МЩКТ у дітей із гастродуоденальною патологією може свідчити про вплив цього генетичного варіанта на кістковий метаболізм за умови патологічного процесу, зокрема, мальабсорбції і хронічного запалення. Це підтверджує гіпотезу про складну взаємодію «ген–середовище», де наявність захворювання виступає тим самим середовищем, що модифікує експресію генетичної схильності [1,14].

Можна припустити, що генотип aa поліморфізму ApaI і tt поліморфізму TaqI гена VDR кодують більш стабільний або функціонально активний рецептор. Останній забезпечує адекватну відповідь клітин-мішеней навіть за умови потенційного дефіциту вітаміну D або кальцію, що характерно для гастродуоденальної патології в дітей. Навпаки, генотипи AA/

Aa (ApaI) і TT (TaqI) можуть бути пов'язані з менш ефективною роботою рецептора, який в умовах порушеного нутритивного статусу стає критичним і призводить до зниження МЩКТ.

Слід зазначити, що ультразвукова денситометрія є скринінговим обстеженням, а не «золотим» стандартом як двофотонна рентгенівська абсорбціометрія. Однак отримані результати є клінічно значущими і вказують на важливість генетичного тестування для виявлення груп ризику серед дітей із патологією травної системи.

Висновки

Діти із захворюваннями гастродуоденальної ділянки мають підвищений ризик зниження МЩКТ порівняно зі здоровими однолітками.

Генотип aa поліморфізму ApaI гена VDR достовірно частіше трапляється в пацієнтів із гастродуоденальною патологією порівняно з практично здоровими дітьми.

Генотип aa поліморфізму ApaI і генотип tt поліморфізму TaqI гена VDR асоціюються з нормальним рівнем МЩКТ. Їх можна вважати протективними в дітей із гастродуоденальною патологією.

Генотипи AA і Aa поліморфізму ApaI гена VDR і генотип TT поліморфізму TaqI гена VDR є предикторами зниження МЩКТ у дітей із захворюваннями гастродуоденальної ділянки. Вони дають змогу прогнозувати і виокремлювати групи високого ризику для своєчасного проведення профілактичних заходів.

Авторка заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Al Anouti F, Taha Z, Shamim S, Khalaf K, Al Kaabi L, Alsafar H. (2019). An insight into the paradigms of osteoporosis: from genetics to biomechanics. Bone Rep. 11: 100216.
2. Al-Ghafari AB, Balamash KS, Al Doghaither HA. (2020, Sep-Dec). TaqI and ApaI Variants of Vitamin D Receptor Gene Increase the Risk of Colorectal Cancer in a Saudi Population. Saudi J Med Med Sci. 8(3): 188-195. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_357_19.

3. Banjabi AA, Al-Ghafari AB, Kumosani TA, Kannan K, Fallatah SM. (2020). Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int J Health Sci (Qassim)*. 14(4): 22-28.
4. Ferrari S, Rizzoli R, Manen D, Slosman D, Bonjour JP. (1998). Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J Bone Min Res*. 13(6): 925-930.
5. Jiang LL, Zhang C, Zhang Y, Ma F, Guan Y. (2022). Associations between polymorphisms in VDR gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis. *Arch Physiol Biochem*. 128(6): 1637-1644.
6. Kang J, Wu X, Li Y, Zhao S, Wang S, Yu D. (2024, Jul 29). Association between inflammatory bowel disease and osteoporosis in European and East Asian populations: exploring causality, mediation by nutritional status, and shared genetic architecture. *Front Immunol*. 15: 1425610. doi: 10.3389/fimmu.2024.1425610. PMID: 39136019; PMCID: PMC11317921.
7. Kow M, Akam E, Singh P, Singh M, Cox N, Bhatti JS et al. (2019). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and osteoporosis risk in White British men. *Ann Hum Biol*. 46(5): 430-433.
8. Li Y, Xi B, Li K, Wang C. (2012). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women. *Mol Biol Rep*. 39(5): 5709-5717.
9. Li Y, Zhao P, Jiang B et al. (2023). Modulation of the vitamin D/vitamin D receptor system in osteoporosis pathogenesis: insights and therapeutic approaches. *J Orthop Surg Res*. 18: 860. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-04320-4>.
10. Miller WL, Imel EA. (2022). Rickets, vitamin D, and Ca/P metabolism. *Hormone Research in Paediatrics*. 95(6): 579-592.
11. 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.
12. Rudra S, Kennedy K, Neukrug S, Huang J, Cousminer DL, Patel A et al. (2025). Prevalence and predictors of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 81(1): 34-42. doi: 10.1002/jpn3.70047. PMID: 40296588.
13. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. (2017). An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 4(1): 46-56.
14. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 338(2): 143-156.

Відомості про автора:

Накoneчна Христина Богданівна – асистентка каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики ДНП «ЛНМУ ім. Д. Галицького». Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-7215-432X>.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2025 р., прийнята до друку 10.06.2025 р.