

# Поліморфні варіанти гена *VDR* у дітей з псоріазом

Е. О. Мурзіна<sup>1</sup>, З. І. Россоха<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

<sup>2</sup> ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»

## Резюме

**Мета роботи.** Вивчити та проаналізувати відмінності у поширенні поліморфних варіантів *ApaI* (A/C) і *TaqI* (T/C) гена *VDR* у дітей з псоріазом залежно від статі.

**Матеріали та методи.** Обстежено 56 дітей з псоріазом віком від 4 до 17 років. Діагноз «Псоріаз» встановлювали на підставі клінічних даних і загальноприйнятих діагностичних критеріїв. Матеріалом для генотипування слугував букальний епітелій. Визначення поліморфних варіантів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* проводили із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Обрахунок показників здійснювався за допомогою пакету STATISTICA.

**Результати та обговорення.** Під час дослідження поліморфних варіантів гена *VDR* виявили, що за алелями *ApaI* (A/C) і *TaqI* (T/C) у групі дітей з псоріазом найчастіше зустрічались гетерозиготи AC (48,21%) і TC (47,37%). У групі хлопців з псоріазом кількість гомозигот AA (8,70%) за *ApaI* була вірогідно меншою, ніж у групі здорових хлопців (58,33%), за поліморфним варіантом *TaqI* домінували гомозиготні варіанти TT (56,52%), а в групі здорових хлопців – гетерозиготи TC (44,00%). За результатами дослідження в групі дітей з псоріазом виявили підвищення частоти поширення алеля C (0,56) поліморфного варіанту *ApaI* та значне превалювання алеля T (0,68) поліморфного варіанту *TaqI* у порівнянні з групою здорових хлопців. У дітей з псоріазом виявили 5 гаплотипів досліджуваних локусів, серед яких переважали гаплотипи TTCC (32,14%) і TCAC (35,71%), найменше представлений гаплотип CCAA (8,93%).

**Висновки.** Встановлені статистично значущі відмінності частоти виявлення поліморфних варіантів *ApaI* (A/C) і *TaqI* (T/C) між групою дітей з псоріазом та групою здорових дітей. Розподіл частот гаплотипів за двома поліморфними варіантами гена *VDR* продемонстрував статистично значиму відмінність між групою дітей з псоріазом і групою здорових дітей за рахунок статистично значущої різниці частот гаплотипів TTAА і TTCC. Встановили, що ризик розвитку псоріазу є найвищим у дітей з гаплотипом TTCC.

**Ключові слова:** псоріаз, діти з псоріазом, ген *VDR*, поліморфні варіанти *ApaI* та *TaqI* гена *VDR*, гаплотипи за геном *VDR*.

DOI: 10.33743/2308-1066-2020-3-8-15

## Вступ

На відміну від інших вітамінів, до активної форми вітаміну D [1,25 (ОН) 2D, або кальцитріол] у клітинах різних органів і тканин виявлені специфічні рецептори (Vitamin D Receptors, або VDR), що дає змогу класифікувати вітамін D як D-гормон. Функції D-гормону полягають у здатності генерувати і моделювати біологічні реакції в тканинах-мішенях за рахунок регуляції транскрипції генів [16].

Прийнято виділяти «класичні» ефекти D-гормону, пов'язані з його впливом на кальцієво-фосфорний обмін і мінеральну щільність кісткової тканини, і «некласичні» біологічні ефекти. До «некласичних» ефектів D-гормону відносять гальмування клітинної проліферації та ангиогенезу, стимуляцію продукції інсуліну і кателіцидинів (протимікробних пептидів), інгібування продукції ренину, протизапальний, антибактеріальний, протираковий, антигіпертензивний і інші ефекти [6, 14].

Дефіцит вітаміну D призводить до зниження активності VDR. При цьому геномні функції вітаміну D здійснюються не повністю, що призводить до порушення формування кісток, активності факторів росту, імунітету, транспорту глюкози, синаптичної передачі

сигналу, процесів детоксикації, енергетичного метаболізму в клітині, дії інсуліну [4].

Ген *VDR* знаходиться на короткому плечі хромосоми 12 (12q13.1) і складається з 9 екзонів і 8 інтронів. Він має високу варіабельність поліморфних послідовностей як кодувальних, так і некодувальних частин гена, це призводить до змін його функції за рахунок активації експресії гена, рідше – змін структури білка. З більш ніж 30 відомих одноступінцевих поліморфізмів (single nucleotide polymorphism, SNP) найбільш вивченими є *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), *TaqI* (rs731236) [3, 18].

У багатьох дослідженнях був встановлений зв'язок гена *VDR* з такими захворюваннями, як цукровий діабет, остеопороз, уролітіаз, псоріаз, ниркова остеодистрофія, новоутворення, захворювання пародонту, а також з різними серцево-судинними хворобами [14, 18].

Поліморфний варіант гена *VDR* *ApaI* знаходиться в 3'-регуляторній ділянці, у 8-му інтроні. У нього відсутня функціональна відповідь, хоча, за даними деяких досліджень, він може впливати на стабільність матричної РНК (мРНК). Варіант *BsmI* також розташований в 3'-регуляторній ділянці і асоційований з ризиком розвитку остеопорозу в жінок у постменопаузі і відповіддю

на антирезорбтивну терапію [8]. Поліморфний варіант гена *VDR TaqI* знаходиться на 9-му екзоні, він впливає на стабільність мРНК і біологічні функції вітаміну D. *FokI* розташовується в 2-му екзоні гена *VDR*, впливає на транскрипційні процеси [13, 15]. За результатами метааналізу, поліморфний варіант *FokI* асоціюється з підвищенням ризиком розвитку постменопаузального остеопорозу в азіатській популяції [8]. Частота FF-генотипу *FokI* була значно вищою в 100 пацієнтів-європеїдів з Франції, які страждають на ревматоїдний артрит (РА), у порівнянні з групою контролю [9]. Vb-генотип *BsmI* пов'язаний з більш сприятливим перебігом РА [17].

За даними метааналізу [10] асоціації *BsmI*, *TaqI*, *FokI* and *ApaI* гена *VDR* у пацієнтів з РА і системним червоним вовчаком (СЧВ) були виявлені наступні закономірності:

1) FF-генотип *FokI* значно частіше виявлявся в європеїдів, які страждають на РА (відношення шансів (OR) = 1,502 (95% ДІ = 1,158–1,949,  $p = 0,002$ );

2) поширеність BB + Vb-генотипу *BsmI* була вище при СЧВ, особливо в поєднанні з ураженням нирок, серед азіатів (OR = 3,584 (95% ДІ = 1,407–9,130;  $p = 0,007$  і OR = 3,652 (95% ДІ = 1,347–9,902;  $p = 0,011$ ).

Результати дослідження 105 пацієнтів з хворобою Шегрена в Угорщині не показали відмінностей з групою контролю в частотах поліморфних варіантів *TaqI*, *BsmI*, *ApaI* і *FokI* за геном *VDR* [18].

Kamal і співавт. [7] вивчали поліморфні варіанти *ApaI*, *TaqI* гена *VDR* при хворобі Бехчета і склеродермії в жителів Єгипту і виявили високу частоту Aa-генотипу *ApaI* у пацієнтів з хворобою Бехчета і низьку поширеність tt-генотипу *TaqI*. Носії aT-гаплотипу *VDR* мали вищий ризик розвитку хвороби Бехчета в порівнянні з групою контролю. Не виявлено впливу цих двох SNP на ризик розвитку склеродермії, хоча AA-генотип *ApaI* частіше зустрічався при дифузній формі захворювання.

При дослідженні Федоти А.М. зі співавт. поліморфних варіантів гена *VDR* при псоріазі не встановлена достовірна різниця частоти алелей *ApaI* між групою пацієнтів з псоріазом і здоровими особами. Воодночас у Корей частота алелей A та a в пацієнтів з псоріазом і контрольній групі статистично значуще відрізнялась у бік збільшення частоти алелей A як предиктора розвитку псоріазу. Аналіз рядків розподілу генотипів поліморфного варіанту *TaqI* у здорового населення та хворих з псоріазом показав статистично значиму різницю між ними [1].

Проведений аналіз продемонстрував різноспрямований характер і суперечливі результати оцінки взаємозв'язку поліморфних варіантів гена *VDR* і різної органної патології, що може бути пояснено генетичною різномірністю вибірок, а також іншими параметрами порівняння. Однак дослідження провідних світових вчених підтверджують значимість визначення поліморфних варіантів гена *VDR* для прогнозування як соматичної, так і інфекційної патології. Вивчення впливу молекулярно-генетичних факторів на патологічний стан людини є основою сучасної персоніфікованої медицини, оскільки дає можливість прогнозувати розвиток низки захворювань, характер їх перебігу та ризик можливих ускладнень. Наступні дослідження з цього напрямку, в тому числі в дітей, слід вважати надзвичайно перспективними [2].

**Мета дослідження:** вивчити та проаналізувати відмінності у поширенні поліморфних варіантів *ApaI* (A/C) і *TaqI* (T/C) гена *VDR* у дітей з псоріазом залежно від статі.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 56 дітей з псоріазом віком від 4 до 17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Середній вік дітей – 12,57±0,44 року. Діти були розподілені на групи в залежності від статі: група хлопців з псоріазом – 23 (41,07%) дитини, група дівчат з псоріазом – 33 (58,93%) дитини. Середній вік у групі хлопців з псоріазом – 13,17±0,73 року, у групі дівчат – 11,76±0,58 року, групи порівнянні між собою. Діагноз «Псоріаз» встановлювали на підставі клінічних даних і загальноприйнятих діагностичних критеріїв.

Матеріалом для генотипування слугував букальний епітелій дітей, зібраний стерильними щіточками та упакований в стерильні пробірки типу Ешпендорф. Матеріал зберігали за температури +4 °С. Транспортування зразків у лабораторію здійснювалось з дотриманням «холодового ланцюга».

Виділення ДНК з букального епітелію проводили за допомогою комерційного набору Quick-DNA™ Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) з використанням протоколу Buccal Cells and Swabs.

Для визначення поліморфних варіантів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувану ділянку гена ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина), вказаних у таблиці 1.

Реакцію ампліфікації проводили із застосуванням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (2X) (Thermo Scientific, США). Для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР використовували ампліфікатор FlexCycler (Analytik Jena, Німеччина).

Продукти ампліфікації ДНК (амплікони) гідролітично розщеплювались за допомогою ендонуклеаз рестрикції *ApaI* (10 Од./мкл) і *TaqI* (10 Од./мкл) (Thermo Scientific, США). Постановку реакції рестрикції проводили згідно з рекомендаціями виробника у твердотільному мікротермостаті за температури 37 °С для поліморфного варіанту *VDR ApaI* і за температури 65 °С для поліморфного варіанту *VDR TaqI* упродовж 16 год. Реакцію зупиняли, підвищуючи температуру до 65 °С впродовж 20 хв для поліморфного варіанту *VDR ApaI*. Фермент *TaqI* (поліморфний варіант *VDR TaqI*) термоінактивації не потребував відповідно до інструкції виробника.

Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* (*ApaI* та *TaqI*) аналізували в 2% агарозному гелі (агароза CSL-AG500, Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія)

Таблиця 1. Олігонуклеотидні праймери

Ген (поліморфний варіант)	Послідовність праймерів (5'–3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК
VDR ( <i>ApaI</i> , rs7975232)	CAGAGCATGGACAGGGAGCAA CACTTCGAGCACAAGGGCGTTCAGC	501 п.н.
VDR ( <i>TaqI</i> , rs731236)	CAGAGCATGGACAGGGAGCAA GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC	745 п.н.

з додаванням барвника бромистого етидію. Для оцінки розміру фрагментів вносили маркер молекулярної ваги GeneRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Scientific, США). Візуалізацію проводили за допомогою системи гель-документації Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View (Clever Scientific Ltd, Велика Британія). Внаслідок гідролітичного розщеплення ампліконів утворювались фрагменти з такою молекулярною вагою (табл. 2).

На рисунках 1 та 2 відображені електрофореграми розподілу рестрикційних фрагментів поліморфних варіантів *ApaI* та *TaqI* гена *VDR* в агарозному гелі.

Для порівняння використовували результати оцінки поліморфних варіантів гена *VDR* здорових дітей, які були отримані при дослідженні поліморфних варіантів гена *VDR* і його зв'язку з показниками метаболічного статусу в дітей з ожирінням в УЗ «Друга міська дитяча клінічна лікарня», Інституті генетики і цитології НАН Білорусі, Мінськ, та УЗ «Десята міська клінічна лікарня», Мінськ, Республіка Білорусь. Дослідження гаплотипів проведено у 83 дітей, оцінку поліморфних варіантів *ApaI* – у 55 дітей, *TaqI* – у 56 дітей [5].

Таблиця 2. Фрагменти поліморфних варіантів *VDR*

Ген	Поліморфний варіант	Ендонуклеаза рестрикції	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>VDR</i>	<i>ApaI</i> , rs7975232	<i>ApaI</i> (10 Од./мкл)	Генотип AA: 501 п.н. Генотип AC: 501, 288 та 213 п.н. Генотип CC: 288 та 213 п.н.
<i>VDR</i>	<i>TaqI</i> , rs731236	<i>TaqI</i> (10 Од./мкл)	Генотип TT: 496 та 249 п.н. Генотип TC: 496, 295, 249 та 201 п.н. Генотип CC: 295, 249 та 201 п.н.

Таблиця 3. Порівняння розподілу частоти генотипів поліморфних варіантів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* у групі дітей з псоріазом і групі контролю

	<i>ApaI</i>				<i>TaqI</i>		
	AA абс. /%	AC абс. /%	CC абс. /%		TT абс. /%	TC абс. /%	CC абс. /%
Діти з псоріазом (n=56)	11 / 19,64	27 / 48,21	18 / 32,14	Діти з псоріазом (n=56)	25 / 43,86	26 / 47,37	5 / 8,77
Здорові діти (n=55)	17 / 30,91	30 / 54,55	8 / 14,55	Здорові діти (n=56)	20 / 35,71	21 / 37,50	15 / 26,79
Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 5,281; p = 0,072$			$\chi^2 = 6,087; p = 0,048$			
Хлопці з псоріазом (n=23)	2 / 8,70	10 / 43,42	11 / 47,83	Хлопці з псоріазом (n=23)	13 / 56,52	10 / 43,48	0
Здорові хлопці (n=24)	14 / 58,33	9 / 37,50	1 / 4,17	Здорові хлопці (n=25)	5 / 20,00	11 / 44,00	9 / 36,00
Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 17,373; p < 0,001$			$\chi^2 = 12,542; p = 0,002$			
Дівчата з псоріазом (n=33)	9 / 27,27	17 / 51,52	7 / 21,21	Дівчата з псоріазом (n=33)	12 / 36,36	16 / 48,48	5 / 15,15
Здорові дівчата (n=31)	16 / 51,61	8 / 25,81	7 / 22,58	Здорові дівчата (n=31)	15 / 48,39	10 / 32,26	6 / 19,35
Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 5,142; p = 0,077$			$\chi^2 = 1,748; p = 0,418$			



Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфного варіанту *ApaI* за геном *VDR*, де зразки 4, 8, 9, 11, 13, 15 – генотип CC, зразки 1, 3, 6, 7, 10, 12, 16, 18 – генотип AC, зразки 2, 5, 14, 17 – генотип AA, M – маркер молекулярної ваги, 100 п.н.

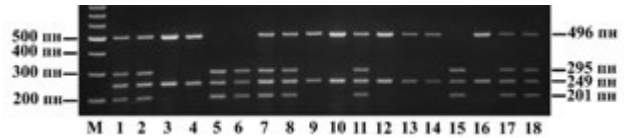


Рис. 2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфного варіанту за *TaqI* гена *VDR*, де зразки 5, 6, 15 – генотип CC, зразки 1, 2, 7, 8, 11, 17, 18 – генотип TC, зразки 3, 4, 9, 10, 12-14, 16 – генотип TT, M – маркер молекулярної ваги, 100 п.н.

Обрахунок показників здійснювали за допомогою пакету STATISTICA. За рівень статистичної значимості брали вірогідність  $p = 0,05$  (95% рівень довіри). Перевірку статистичних гіпотез про асоціацію виявлених алелів і генотипів з патологією та оцінку рядків розподілу проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з рівнем значущості не більше 0,05, з інтерпретацією отриманих даних статистичних критеріїв згідно з рекомендаціями Rea & Parker, та кутового перетворення Фішера.

### Результати та їх обговорення

У результаті дослідження частоти алелів *ApaI* (A/C) поліморфних варіантів гена *VDR* виявили, що в групі дітей з псоріазом і в групі здорових дітей найчастіше зустрічались гетерозиготи AC 48,21% і 54,55% відповідно. Під час дослідження поліморфного варіанту *TaqI* відмічалась значна різниця кількості гомозигот CC між групою здорових дітей (26,79%) і групою дітей з псоріазом (8,55%). При порівнянні частоти алелів *ApaI* (A/C)

і *TaqI* (Т/С) поліморфних варіантів гена *VDR* у дітей з псоріазом і групою контролю були встановлені статистично значимі відмінності частоти поліморфного варіанту *TaqI*, але за частотою поліморфного варіанту *ApaI* групи були порівнянними (табл. 3).

Слід відмітити, що отриманий нами розподіл за генотипами відповідає даним досліджень в індійській популяції, коли гомозиготний генотип ТТ виявляли в 49%, гетерозиготний ТС – в 43% і гомозиготний СС – у 8% [11]. Також турецькі вчені встановили, що генотип ТТ частіше зустрічався в пацієнтів з псоріазом, ніж у контролю (51 проти 35%;  $p \leq 0,05$ ) [12].

Жодного посилання на дослідження поліморфних варіантів гена *VDR* у дітей з псоріазом у літературі ми не знайшли, тому це видалось нам цікавим. При поділі дітей на групи за статтю за поліморфним варіантом *ApaI* в групі хлопців з псоріазом виявили найменшу кількість гомозигот АА (8,70%) і значну кількість гомозигот СС (47,83%), а в групі здорових хлопців встановлено превалювання генотипу гомозигот АА (58,33%), і тільки один хлопець мав генотип СС (4,17%). За поліморфним варіантом *TaqI* у хлопців з псоріазом домінували гомозиготи ТТ (56,52%), а в групі здорових хлопців – гетерозиготи ТС (44,00%), що й обумовило статистично значимі відмінності між групою хлопців з псоріазом і групою здорових хлопців за частотою генотипів поліморфних варіантів *ApaI* (А/С) і *TaqI* (Т/С). При порівнянні груп дівчат з псоріазом відмінностей не встановлено за жодним генотипом.

Для оцінки значимості частоти генотипів алелів залежно від статі ми провели зіставлення генотипів поліморфних варіантів *ApaI* (А/С) і *TaqI* (Т/С) між групою дівчаток і хлопців як з псоріазом, так і здорових дітей. Статистично значимі відмінності частоти генотипів гена *VDR* не встановлені (табл. 4).

Ці результати дали нам можливість розрахувати частоту алелей А та С за поліморфним варіантом *ApaI*; Т і С – за поліморфним варіантом *TaqI* (табл. 5)

Результати типування генів показують статистично значимі відмінності частоти алелів поліморфних варіантів *ApaI* та *TaqI* між групою дітей з псоріазом і групою здорових дітей. У групі дітей з псоріазом виявили підвищену частоту алеля С (0,56) поліморфного варіанту *ApaI* та значне превалювання алеля Т (0,68) поліморфного варіанту *TaqI* на відміну від дітей контрольної групи, де частота алеля А (0,58) поліморфного варіанту *ApaI* і алеля Т (0,54) поліморфного варіанту *TaqI* була незначно вищою, ніж алеля С, як для поліморфного варіанту *ApaI* (0,42), так і для поліморфного варіанту *TaqI* (0,46).

Глибший аналіз виявив статистичні розбіжності частоти алелів між групою хлопців з псоріазом і групою здорових хлопців як за рахунок поліморфних варіантів *ApaI*, так і *TaqI*. Причому в хлопців з псоріазом за поліморфним варіантом *ApaI* переважала частота алеля С ( $q_a = 0,70$ ), а у здорових хлопців – алеля А ( $P_A = 0,77$ ) проти С ( $Q_C = 0,23$ ), а за поліморфним варіантом *TaqI* у хлопців з псоріазом превалював алель Т ( $P_T = 0,78$ ), у здорових хлопців – алель С ( $Q_C = 0,58$ ). Статистична різниця між алелями А і С поліморфного варіанту *ApaI*, Т і С поліморфного варіанту *TaqI* між групою хлопців з псоріазом і групою здорових хлопців відповідає максимальному рівню статистичної значимості.

Також виявлена статистично значуща різниця між частотою алелів А і С поліморфного варіанту *ApaI* в залежності від статі між групою хлопців з псоріазом ( $P_A = 0,30$ ;  $Q_C = 0,70$ ) та групою дівчат з псоріазом ( $P_A = 0,53$ ;  $Q_C = 0,47$ ), чого не спостерігали в групі здорових дітей. Що стосується алелів Т і С поліморфного варіанту *TaqI*,

Таблиця 4. Порівняння розподілу частоти генотипів поліморфних варіантів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* у групі дітей з псоріазом та групі контролю залежно від статі

	Apa I			TaqI			
	AA абс. /%	AC абс. /%	CC абс. /%	TT абс. /%	TC абс. /%	CC абс. /%	
Діти з псоріазом (n=56)	11 / 19,64	27 / 48,21	18 / 32,14	Діти з псоріазом (n=56)	25 / 43,86	26 / 47,37	5 / 8,77
Здорові діти (n=55)	17 / 30,91	30 / 54,55	8 / 14,55	Здорові діти (n=56)	20 / 35,71	21 / 37,50	15 / 26,79
Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 5,281$ ; $p = 0,072$			$\chi^2 = 6,087$ ; $p = 0,048$			
Хлопці з псоріазом (n=23)	2 / 8,70	10 / 43,42	11 / 47,83	Хлопці з псоріазом (n=23)	13 / 56,52	10 / 43,48	0
Дівчата з псоріазом (n=33)	9 / 27,27	17 / 51,52	7 / 21,21	Дівчата з псоріазом (n=33)	12 / 36,36	16 / 48,48	5 / 15,15
Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 5,549$ ; $p = 0,063$			$\chi^2 = 4,792$ ; $p = 0,092$			
Здорові хлопці (n=24)	14 / 58,33	9 / 37,50	1 / 4,17	Здорові хлопці (n=25)	5 / 20,00	11 / 44,00	9 / 36,00
Здорові дівчата (n=31)	16 / 51,61	8 / 25,81	7 / 22,58	Здорові дівчата (n=31)	15 / 48,39	10 / 32,26	6 / 19,35
Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 3,864$ ; $p = 0,145$			$\chi^2 = 5,063$ ; $p = 0,080$			

Таблиця 5. Частоти алелів поліморфних варіантів *ApaI* та *TaqI* гена *VDR* у дітей з псоріазом і дітей групи контролю

Групи		Статистична значимість відмінностей
Діти з псоріазом (n=56)	Контрольна група (n=55)	
Усього $P_A = 0,44$ $Q_C = 0,56$	Усього $P_A = 0,58$ $Q_C = 0,42$	$\chi^2 = 3,922$ <b><math>p = 0,048</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 1,980$
Діти з псоріазом (n=56)	Контрольна група (n=56)	
Усього $P_T = 0,68$ $Q_C = 0,32$	Усього $P_T = 0,54$ $Q_C = 0,46$	$\chi^2 = 4,119$ <b><math>p = 0,043</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 2,036$
Хлопці з псоріазом (n=23) $P_A = 0,30$ $Q_C = 0,70$	Здорові хлопці (n=24) $P_A = 0,77$ $Q_C = 0,23$	$\chi^2 = 44,398$ <b><math>p &lt; 0,001</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 6,944$
Дівчата з псоріазом (n=33) $P_A = 0,53$ $Q_C = 0,47$	Здорові дівчата (n=31) $P_A = 0,65$ $Q_C = 0,35$	$\chi^2 = 2,976$ $p = 0,085$ $\phi^*_{\text{емп.}} = 1,725$
$\chi^2 = 10,895$ <b><math>p &lt; 0,001</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 3,338$	$\chi^2 = 3,497$ $p = 0,062$ $\phi^*_{\text{емп.}} = 1,881$	Статистична значимість відмінностей
Хлопці з псоріазом (n=23) $P_T = 0,78$ $Q_C = 0,22$	Здорові хлопці (n=25) $P_T = 0,42$ $Q_C = 0,58$	$\chi^2 = 27,000$ <b><math>p &lt; 0,001</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 5,339$
Дівчата з псоріазом (n=33) $P_T = 0,61$ $Q_C = 0,39$	Здорові дівчата (n=31) $P_T = 0,65$ $Q_C = 0,35$	$\chi^2 = 0,343$ $p = 0,558$ $\phi^*_{\text{емп.}} = 0,580$
$\chi^2 = 6,817$ <b><math>p = 0,010</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 2,630$	$\chi^2 = 10,632$ <b><math>p = 0,002</math></b> $\phi^*_{\text{емп.}} = 3,288$	Статистична значимість відмінностей

то статистично значуща різниця в залежності від статі виявилася як між групою хлопців з псоріазом ( $P_T = 0,78$ ;  $Q_C = 0,22$ ) та групою дівчат з псоріазом ( $P_T = 0,61$ ;  $Q_C = 0,39$ ), так і між групами здорових хлопців ( $P_T = 0,42$ ;  $Q_C = 0,58$ ) і здорових дівчат ( $P_T = 0,65$ ;  $Q_C = 0,35$ ).

Ми порівняли частоту поєднання генотипів досліджуваних локусів. У контрольній вибірці виявлено 7 гаплотипів з 9 можливих, а в дітей з псоріазом – 5 гаплотипів. У нашому дослідженні в дітей з псоріазом з майже рівною частотою переважали гаплотипи ТТСС (32,14%/) і ТСАС (35,71%), у найменшій кількості був представлений гаплотип ССАА (8,93%). У контрольній вибірці перевагував гаплотип ТСАС (31,33%), а з найменшою частотою виявлявся гаплотип ССАС (3,32%), який у дітей з псоріазом взагалі не зустрічався (табл. 6).

При порівнянні розподілу частот гаплотипів поліморфних варіантів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* між групою дітей з псоріазом і групою здорових дітей виявлено статистично значущу відмінність за рахунок значущої різниці гаплотипів ТТАА ( $\phi^*_{\text{емп.}} = 2,764$ ) і ТТСС ( $\phi^*_{\text{емп.}} = 2,648$ ) між групами. Статистично значущої різниці частоти гаплотипів у залежності від статі дітей з псоріазом не виявлено ( $\chi^2 = 5,773$ ;  $p = 0,217$ ).

Для прогнозування ймовірності розвитку псоріазу для кожного генотипу поліморфних варіантів *ApaI* та *TaqI* провели обчислення відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Для гомозигот АА (OR = 0,546; 95% ДІ = 0,228–1,308) і гетерозигот АС (OR = 0,776; 95% ДІ = 0,368–1,636) вірогідність захворіти на псоріаз статистично не відрізнялась від середньопопуляційної. Хоча в дослідженні Park et al. співвідношення шансів для псоріазу генотипів АА і Аа становило 5,0 (1,3–19,1) і 2,4 (1,3–4,3), а співвідношення шансів для раннього початку псоріазу генотипів АА і Аа – 6,4 (1,6–25,0) і 3,1 (1,7–5,9) відповідно [35].

Таблиця 6. Гаплотипи поліморфних варіантів *ApaI* і *TaqI* гена *VDR* у дітей з псоріазом і дітей групи контролю

№	Гаплотип	Діти з псоріазом (n=56)		Контрольна група (n=83)	
		абс.	%	абс.	%
1	ТТАА	0	0	10	12,05
2	ТТАС	7	12,50	7	8,43
3	ТТСС	18	32,14	11	12,36
4	ТСАА	6	10,71	12	14,45
5	ТСАС	20	35,71	26	31,33
6	ССАА	5	8,93	13	15,66
7	ССАС	0	0	4	3,32
	Статистична значимість відмінностей	$\chi^2 = 17,441$ ; <b><math>p &lt; 0,01</math></b>			

Що стосується гомозигот СС за поліморфним варіантом *ApaI* (OR = 2,783; 95% ДІ = 1,071–7,095), то вони мають шанс захворіти на псоріаз за наявності такого поєднання, особливо це стосується хлопців, у яких шанс захворіти на псоріаз за наявності генотипу СС (*ApaI*) збільшується в середньому до 10 разів (OR = 21,083; 95% ДІ = 2,424–183,341). Для поліморфного варіанту *TaqI* обчислення відношення шансів показало наявність можливості захворіти на псоріаз для хлопчиків з гомозиготним носійством ТТ (OR = 5,200; 95% ДІ = 1,445–10,715). Хоча в дослідженні по Харківській області для гомозигот ТТ і гетерозигот ТС захворюваність на псоріаз не відрізнялась від середньопопуляційної. А результати метааналізу показали зв'язок між псоріазом і генотипом *TaqI* ТТ *VDR* наявний у кавказького (OR = 1,29, 95% ДІ = 1,00–1,66,

$p < 0,05$ ), але не в азіатського ( $OR = 1,32$ , 95% ДІ = 0,89–1,96,  $p = 0,16$ ) населення [1].

Також розрахунок відношення шансів показав можливість захворіти на псоріаз при гаплотипах TTAC, TCAC, а найбільшу вірогідність захворіти на псоріаз мають діти з гаплотипом TTCC ( $OR = 3,100$ ; 95% CI = 1,329–7,231).

Порівнюючи результати нашого дослідження з результатами інших досліджень, хочеться відмітити, що значення поліморфізму гена *VDR* залишається суперечливим, варіабельним залежно від статі, віку, етнічної групи. У дослідженні А.М. Федоти зі співавт. у Харківській області частота алелів А і С при псоріазі становила відповідно 0,58 і 0,42 поліморфного варіанту *Apal* і статистично не відрізнялась від показників контрольної групи – 0,62 і 0,39 відповідно. А частота алелів Т і С за поліморфним варіантом *TaqI* у пацієнтів з псоріазом дорівнювала частоті алелів у здорових – 0,69 і 0,31 відповідно.

Результати метааналізу Li et al. не виявили ні статистично значимої різниці в шансах розвитку псоріазу між «випадок–контроль» у рамках генетичних моделей: алель С проти А поліморфного варіанту *Apal*; ні різниці між частотами алелей Т/С поліморфного варіанту *TaqI*, в результаті чого був зроблений висновок, що поліморфізм *VDR* rs731236 не пов'язаний з вірогідністю захворіти на псоріаз [19]. Але власні дослідження Dayangac-Erden зі співавт. довели, що частота алеля Т у пацієнтів з псоріазом була значно вищою, ніж у контролі (73,5 проти 59,5%;  $p \leq 0,025$ ) [12], що також доведено дослідженнями Park et al., де в пацієнтів з псоріазом у порівнянні з контрольною групою частота алеля А поліморфного варіанту *Apal* значно вища, і ця тенденція була більше виражена при ранньому початку псоріазу. Водночас Park Byung-Soon et al. не виявили розбіжностей між генотипами *VDR* у пацієнтів з псоріазом чоловічої та жіночої статі [22].

Richetta et al. [24] показали, що серед поширених поліморфізмів *VDR* (A-1012G, FokI, BsmI, Apal і TaqI) поліморфізм A-1021G пов'язаний з ризиком розвитку псоріазу в італійській популяції. В іншому дослідженні Apal і специфічний гаплотип поліморфізму 5 *VDR* були

пов'язані з ризиком розвитку псоріазу в китайців [26]. Навпаки, дослідження в Хорватії та Єгипті не виявило ніякої ролі поліморфізму гена *VDR* при псоріазі [23, 25, 27]. Метааналіз, що досліджував роль поліморфізму гена *VDR* при псоріазі, також виявив етнічний специфічний зв'язок [20, 21].

## Висновки

Результати молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів гена *VDR* показали, що існує різниця частоти алелів та генотипів *VDR* між дітьми з псоріазом і контролем. Це підтверджує, що алельна дисперсія за геном *VDR* може бути фактором ризику розвитку псоріазу.

Виявлені статистично значущі відмінності частоти розподілу генотипів (TT/TC/CC) за поліморфним варіантом *TaqI* (TT-43,86%, TC-47,37%, CC-8,77%) у порівнянні з групою здорових дітей (TT-35,71%, TC-37,50%, CC-26,79%), а у хлопців з псоріазом – і за поліморфним варіантом *TaqI* (TT-56,52%, TC-43,48%, CC-0), і за поліморфним варіантом *Apal* (AA-8,70%, AC-43,42%, CC-47,83%) у порівнянні з групою здорових хлопців (відповідно, TT-20,00%, TC-44,00%, CC-36,00% та AA-58,33%, AC-37,50%, CC-4,17%).

Встановлені статистично значущі відмінності частоти алелів поліморфних варіантів *Apal* і *TaqI* між групою дітей з псоріазом ( $P_A = 0,44$   $Q_C = 0,56$ ;  $P_T = 0,68$   $Q_C = 0,32$ ,  $p=0,048$ ) і групою здорових дітей ( $P_A = 0,58$   $Q_C = 0,42$ ;  $P_T = 0,54$   $Q_C = 0,46$ ,  $p=0,043$ ) за рахунок статистично значущих відмінностей між групою хлопців з псоріазом ( $P_A = 0,30$   $Q_C = 0,70$ ;  $P_T = 0,78$   $Q_C = 0,22$ ,  $p<0,001$ ) і групою здорових хлопців ( $P_A = 0,77$   $Q_C = 0,23$ ;  $P_T = 0,42$   $Q_C = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ).

При розподілі частот гаплотипів за двома поліморфними варіантами гена *VDR* виявили статистичну значущу відмінність між групою дітей з псоріазом і групою здорових дітей за рахунок різниці частоти гаплотипів TTAA і TTCC між групами: у групі дітей з псоріазом гаплотип TTAA взагалі не зустрічається, а гаплотип TTCC виявляється в 32,14%, а в групі здорових дітей – лише в 12,36%. Встановлено, що ризик розвитку псоріазу є найвищим у дітей з гаплотипом TTCC ( $OR = 3,100$ ; 95% CI = 1,329–7,231).

## Список літератури

1. Анализ SNP полиморфизмов гена VDR3 у больных с различными формами псориаза и населения Восточной Украины / А.М. Федота, П.П. Рышко, Л.В. Рощенко та ін. Вісник проблем біології та медицини. 2011. Вип. 3. Т. 1(87). С. 117–121.
2. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека / М.А. Бухалко, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Скрипченко, Е.Н. Имянитов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. № 62(6). С. 23–28.
3. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В 7 т. Кн. 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ. Под редакцией Антони Фаучи, Ю. Браунвальда, Курта Иссельбахера, Джина Д. Уилсона, Джозефа Мартина, Денниса Каспера, С. Хаузера, Дона Л. Лонго. Перевод с англ. М: Практика. Мак-Гроу – Хилл (совм. издание), 2005. С. 2690–2701.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016. № 1. С. 12–21.
5. Особливості поліморфізму гена рецептора вітаміну D і його зв'язок з показниками метаболічного статусу в дітей з ожирінням / А.Г. Михно, А.В. Солнцева, Е.А. Аксьонова, Е.І. Дашкевич. Український журнал дитячої ендокринології. 2018. № 2. С. 29–37.
6. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис. 2005. 152 с.
7. Association of VDR Apal and TaqI Gene Polymorphisms with the Risk of Scleroderma and Behcet's Disease / Asmaa Kamal, Sherif M Gamal, Fatema T Elgenghey et al. Immunological Investigations. 2016;45(6):531–542. doi: 10.1080/08820139.2016.1180302.
8. Association of vitamin D receptor gene variation with osteoporosis risk in Belarusian and Lithuanian postmenopausal women / Pavel M. Marozik, Marija Tamulaitiene, Emma Rudenka et al. Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2018; 5(9):305. doi: 10.3389/fendo.2018.00305.
9. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population / A. Maalej, E. Petit-Teixeira, L. Michou et al. Genes & Immunity. 2005;6(8):707–711. doi: 10.1038/sj.gene.6364260.
10. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis / Young Ho Lee, Sang-Cheol Bae, Sung Jae Cho et al. Molecular Biology Reports. 2011;38(6):3643–3651 doi: 10.1007/s11033-010-0477-4.

## References

1. Fedota AM, Ryzhko PP, Roshenyuk LV, Vorontsov VM, Solodyankin AS. Analiz SNP polymorfizmov gena VDR3 u bolnykh s razlichnymi formami psoriaza i naseleniya Vostochnoy Ukrainy / A.M. Fedota, P.P. Ryshko, L.V. Roschenko et al. Bulletin of problems in biology and medicine. 2011;3(1):117–121. (In Russ.)
2. Bukhalko MA, Skripchenko NV, Skripchenko EY, Imyanitov EN. Znachenie polymorfizma gena receptora vitamina D v patologii cheloveka (Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology). Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017;62(6):23–28. (In Russ.) https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28.
3. Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Harrisonu. Kniga 6. Endokrinny'e bolezni i narusheniya obmena veshchestv (Internal medicine according to Tinsley R. Harrison. In 7 volumes. Book 6. Endocrine diseases and metabolic disorders). Pod redakciej EH. Fauchi, YU. Braunval'da, K. Issel'bahera, Dzh. Uilsona, Dzh. Martina, D. Kaspera, S. Hauerai D. Longa v 7 tomah. Per. s angl. M; Praktika – Mak-Grou – Hill (sovm. izdanie), 2005. S. 2690–2701. (In Russ.)
4. Gromova OA, Torshin IY, Spirichev VB. Polnogenomnyy analiz sajto svyazyvaniya receptora vitamina D ukazyvaet na shirokiy spektr potencial'nykh primenenij vitamina D v terapii (The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D). Medical Council. 2016;1(1):12–21. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
5. Mikhno HG, Solntseva AV, Aksyonova EA, Dashkevich HI. Osoblivosti polymorfizmu gena receptora vitamina D i jogo svyazok z pokaznikami metaboličnogo statusu v ditej z ozhirinyam (Peculiarities of vitamin D receptor gene polymorphism and its connection with indicators of metabolic status in children with obesity). Ukrainian journal of pediatric endocrinology. 2018;2:29–37 (In Russ.)
6. Shvarc GYa. Vitamin D and D-hormone. M.: Anaharsis, 2005. 152 p. (In Russ.)
7. Kamal A, et al. Association of VDR Apal and TaqI Gene Polymorphisms with the Risk of Scleroderma and Behcet's Disease. Immunological Investigations. 2016;45(6):531–542. doi: 10.1080/08820139.2016.1180302.
8. Marozik PM, et al. Association of vitamin D receptor gene variation with osteoporosis risk in Belarusian and Lithuanian postmenopausal women. Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2018;5(9):305. doi: 10.3389/fendo.2018.00305.

11. Das Frequency of foki and taql polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels / Bhanushali Aparna A. et al. Indian J Hum Genet. 2009; Sep-Dec;15(3):108–113.
12. Dayangac-Erden D, Karaduman A, Erdem-Yurter H. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients. Arch Dermatol Res. 2007 Dec; 299(10):487–91.
13. Elkama A, Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis. Arhivzhigijeneradaitoksikologiju. 2018;69(1):25–31. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3065.
14. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / MF Holick, NC Binkley, HA Bischoff-Ferrari, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
15. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / André G Uitterlinden, Yue Fang, Joyce B J Van Meurs et al. Gene. 2004;338(2):143–56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Eng J Med. 2007;357:266–281.
17. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity / Carmen Gómez-Vaquero, Jordi Fiter, Ana Enjuanes et al. Journal of Rheumatology. 2007;34(9):1823–1826.
18. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms / haplotypes in Sjogren's syndrome / Erika Zilahi, Ji-Qing Chen, Gábor Papp et al. Clinical Rheumatology. 2015;34(2):247–253. doi: 10.1007/s10067-014-2639-6.
19. Pooling analysis regarding the impact of human vitamin D receptor variants on the odds of psoriasis / Li Juan, Sun Li, Sun Jinghui, Yan Min. BMC Medical Genetics. 2019;20:161. https://doi.org/10.1186/s12881-019-0896-6
20. Liu JL, Zhang SQ, Zeng HM. Apal, BsmI, FokI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:739–746.
21. Vitamin D receptor Apal, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis / YH Lee, SJ Choi, JD Ji, GG Song. Mol Biol Rep. 2012;39:6471–6478.
22. Vitamin D Receptor Polymorphism is Associated with Psoriasis / Park Byung-Soon et al. Journal of Investigative Dermatology. 1999;112(1):113–116.
23. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in the population of eastern Croatia with psoriasis vulgaris and diabetes mellitus / MV Polic, I Rucevic, V Barisic-Drusko, M Miskulin, L Glavas-Obrovac, M Stefanic, I Karner, J Lipozencic, T Bacun, I Mihaljevic. Coll Antropol. 2012;36:451–457.
24. A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression / AG Richetta, V Silvestri, S Giancristoforo, P Rizzolo, S D'Epiro, V Graziano, C Mattozzi, AS Navazio, M Campoli, C D'Amico, M Scarno, S Calvieri, L Ottini. DNA Cell Biol. 2014;33:102–109.
25. Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients / I Rucevic, M Stefanic, S Tokic, M Vuksic, L Glavas-Obrovac, V Barisic-Drusko. J Dermatol. 2012;39:58–62.
26. Zhou X, Xu LD, Li YZ. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. J Dermatol Sci. 2014;73:63–66.
27. A study of Apal and TaqI genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis / NM Zuel-Fakkar, MM Kamel, MK Asaad, MZ Mahran, AA Shehab. Clin Exp Dermatol. 2011;36:355–359.
9. Maalej A, et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. Genes & Immunity. 2005;6(8):707–711. doi: 10.1038/sj.gene.6364260.
10. Lee YH, et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Molecular Biology Reports. 2011;38(6):3643–3651 doi: 10.1007/s11033-010-0477-4.
11. Bhanushali Aparna A, et al. Das Frequency of foki and taql polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. Indian J Hum Genet. 2009; Sep-Dec;15(3):108–113.
12. Dayangac-Erden D, Karaduman A, Erdem-Yurter H. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Turkish familial psoriasis patients. Arch Dermatol Res. 2007 Dec; 299(10):487–91.
13. Elkama A, Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis. Arhivzhigijeneradaitoksikologiju. 2018;69(1):25–31. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3065.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
15. André G Uitterlinden, Yue Fang, Joyce B J Van Meurs, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene. 2004;338(2):143–56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Eng J Med. 2007;357:266–281.
17. Carmen Gómez-Vaquero, Jordi Fiter, Ana Enjuanes, et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. Journal of Rheumatology. 2007;34(9):1823–1826.
18. Erika Zilahi, Ji-Qing Chen, Gábor Papp, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms / haplotypes in Sjogren's syndrome. Clinical Rheumatology. 2015;34(2):247–253. doi: 10.1007/s10067-014-2639-6.
19. Li Juan, Sun Li, Sun Jinghui, Yan Min. Pooling analysis regarding the impact of human vitamin D receptor variants on the odds of psoriasis. BMC Medical Genetics. 2019;20:161. https://doi.org/10.1186/s12881-019-0896-6
20. Liu JL, Zhang SQ, Zeng HM. Apal, BsmI, FokI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis: a meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:739–746.
21. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor Apal, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012;39:6471–6478.
22. Park Byung-Soon, et al. Vitamin D Receptor Polymorphism is Associated with Psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 1999;112(1):113–116.
23. Polic MV, Rucevic I, Barisic-Drusko V, Miskulin M, Glavas-Obrovac L, Stefanic M, Karner I, Lipozencic J, Bacun T, Mihaljevic I. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in the population of eastern Croatia with psoriasis vulgaris and diabetes mellitus. Coll Antropol. 2012;36:451–457.
24. Richetta AG, Silvestri V, Giancristoforo S, Rizzolo P, D'Epiro S, Graziano V, Mattozzi C, Navazio AS, Campoli M, D'Amico C, Scarno M, Calvieri S, Ottini L. A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression. DNA Cell Biol. 2014;33:102–109.
25. Rucevic I, Stefanic M, Tokic S, Vuksic M, Glavas-Obrovac L, Barisic-Drusko V. Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients. J Dermatol. 2012;39:58–62.
26. Zhou X, Xu LD, Li YZ. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. J Dermatol Sci. 2014;73:63–66.
27. Zuel-Fakkar NM, Kamel MM, Asaad MK, Mahran MZ, Shehab AA. A study of Apal and TaqI genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2011;36:355–359.

## ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА VDR У ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ

Э.А. Мурзина<sup>1</sup>, З.И. Россоха<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

<sup>2</sup> ГП «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины»

### Резюме

**Цель работы.** Изучить и проанализировать различия в распространенности полиморфных вариантов Apal (A/C) и TaqI (T/C) гена VDR у детей с псориазом в зависимости от пола.

**Материалы и методы.** Обследовано 56 детей с псориазом в возрасте от 4 до 17 лет. Диагноз «Псориаз» устанавливали на основании клинических данных и общепринятых диагностических критериев. Материалом для генотипирования служил буккальный эпителий детей. Определение полиморфных вариантов Apal и TaqI гена VDR проводили с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Расчет показателей осуществлялся с помощью пакета STATISTICA.

**Результаты и обсуждение.** При исследовании полиморфных вариантов гена VDR обнаружили, что по частоте аллелей Apal (A/C) и TaqI (T/C) в группе детей с псориазом превалирует гетерозигота AC (48,21%) и TC (47,37%). В группе мальчиков с псориазом количество гомозигот AA (8,70%) по Apal достоверно меньше, чем в группе здоровых детей (58,33%), по полиморфному варианту TaqI в группе мальчиков с псориазом доминировали гомозиготные варианты TT (56,52%), а в группе здоровых мальчиков – гетерозиготные TC (44,00%). В результате исследования выявили в группе детей с псориазом повышение частоты распространения аллели C (0,56) полиморфного варианта Apal и значительное превалирование аллели T (0,68) полиморфного варианта TaqI, которое формируется за счет достоверно значимых различий между группой мальчиков с псориазом и группой здоровых мальчиков. У детей с псориазом обнаружили 5 сочетаний гаплотипов по изученным локусам, среди которых преобладают гаплотипы TTCC (32,14%) и TCAC (35,71%), в малом количестве представлен гаплотип CCAA (8,93%).

**Выводы.** Установлены статистически значимые различия по частоте выявления полиморфных вариантов Apal (A/C) и TaqI (T/C) между группой детей с псориазом и группой здоровых детей. При распределении частот гаплотипов по двум полиморфным вариантам гена VDR обнаружили статистически значимую разницу между группой детей с псориазом и группой здоровых детей, которая формируется за счет статистически значимой разницы частот гаплотипов TТАА и TTCC между группами. Установили, что риск развития псориаза является самым высоким для детей с гаплотипом TTCC.

**Ключевые слова:** псориаз, дети с псориазом, ген VDR, полиморфные варианты Apal и TaqI гена VDR, гаплотипы по гену VDR.

## POLYMORPHIC VARIANTS OF THE VDR GENE IN CHILDREN WITH PSORIASIS

E. O. Murzina<sup>1</sup>, Z. I. Rossokha<sup>2</sup><sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv<sup>2</sup> SA «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv**Abstract**

**The objective.** To study and analyze the differences in prevalence of Apal (A/C) and TaqI (T/C) polymorphic variants of the VDR gene in children with psoriasis depending on gender.

**Materials and methods.** We examined 56 children with psoriasis aged 4–17. Psoriasis was determined based on clinical findings and generally accepted diagnostic criteria. The buccal epithelium, taken from children, served as the material for genotyping. Apal and TaqI polymorphisms of the VDR gene were detected using the polymerase chain reaction (PCR) technique and the following restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. The values were calculated using the STATISTICA software package.

**Results and discussion.** When studying polymorphic variants of the VDR gene, AC (48.21%) and TC (47.37%) heterozygotes were identified to prevail by Apal (A/C) and TaqI (T/C) allele frequency in the group of children with psoriasis. In the group of boys with psoriasis the number of AA homozygotes (8.70%) by Apal was apparently less than in the group of healthy ones (58.33%), TT homozygous variants (56.52%) prevailed by TaqI polymorphic variant, while in the group of healthy boys – TC heterozygotes (44.00%). Based on the research results the increasing frequency of the Apal C allele (0.56) and significant frequency of the TaqI T allele (0.68), which prevails due to the distinctions between groups of boys with psoriasis and healthy ones, were registered in the group of children with psoriasis. Five haplotype combinations, in the loci studied, were detected in children, and TTCC haplotype (32.14%) as well as TCAC (35.71%) prevailed, while CCAA haplotype (8.93%) was least in number.

**Conclusion.** Statistically significant differences by the frequency of Apal (A/C) and TaqI (T/C) polymorphic variants were detected between groups of children with psoriasis and healthy children. While grouping haplotype frequencies by two polymorphic variants of the VDR gene, a statistically significant difference was detected between groups of children with psoriasis and healthy ones, which takes place due to a statistically significant difference in the frequencies of TTAA and TTCC haplotypes between groups. The risk of psoriasis was reported to be the highest in children with TTCC haplotype.

**Key words:** psoriasis, children with psoriasis, VDR gene, Apal and TaqI polymorphic variants of the VDR gene, haplotypes of the VDR gene.

**Відомості про авторів:**

**Мурзіна Ельвіна Олександрівна** – доцент, канд. мед. наук, доцент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; e-mail: elvina2003@ukr.net

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-3440-0745>

**Россоха Зоя Іванівна** – канд. мед. наук, директор ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»; e-mail: zoiroh071@gmail.com

**ORCID ID:** <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>