

УДК 615.356:577.16(470.67)

**Магомедова Мадина Алиасхабовна**

профессор Академии естествознания, доцент кафедры общей и биологической химии,

Дагестанский государственный медицинский университет

[madi1975@bk.ru](mailto:madi1975@bk.ru) , ORCID 0000-0003-3823-2520

**Ибрагимов Ибрагим Магомедович**

студент 2 курса лечебного факультета, кафедра общей и биологической химии,

Дагестанский государственный медицинский университет

[madi1975@bk.ru](mailto:madi1975@bk.ru) , ORCID 0009-0007-8877-1334

**Халилова Хадижат Халиловна**

студентка 3 курса лечебного факультета , кафедра общей и биологической химии,

Дагестанский государственный медицинский университет

[m.dgma@mail.ru](mailto:m.dgma@mail.ru) , ORCID 0009-0009-8794-1295

**Madina A. Magomedova**

Professor of RAE, Associate Professor of the Department of General and Biological Chemistry,

Dagestan State Medical University

[madi1975@bk.ru](mailto:madi1975@bk.ru) , ORCID 0000-0003-3823-2520

**Ibragim M. Ibragimov**

Student, Department of General and Biological Chemistry ,

Dagestan State Medical University

[madi1975@bk.ru](mailto:madi1975@bk.ru) , ORCID 0009-0007-8877-1334

**Khadizhat K. Khalilova**

Student, Department of General and Biological Chemistry ,

Dagestan State Medical University

[m.dgma@mail.ru](mailto:m.dgma@mail.ru) , ORCID 0009-0009-8794-1295

**Влияние эколого-гигиенических факторов на ген рецептора витамина Д  
в горной зоне Дагестана**

**Influence of environmental and hygienic factors on the vitamin D  
receptor gene in the mountainous zone of Dagestan**

*Аннотация:* в статье рассмотрена проблема влияния эколого-гигиенических факторов на ген рецептора витамина Д в горной зоне Дагестана. Ген VDR (vitamin D receptor) кодирует внутриклеточный рецептор витамина D, одновременно являющийся фактором транскрипции. Белок VDR специфически связывает активную форму витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) и опосредует ее действие. Немаловажной проблемой является изучение эколого-гигиенического неблагополучия горной зоны Дагестана для выявления неблагоприятных последствий геоэкологических свойств так как окружающая среда оказывает влияние на течение физиолого-биохимических процессов организма человека. Такая пе-

*рестройка функционирования организма оказывает тренирующее воздействие на организм и может вызывать как повышение его устойчивости к влиянию факторов внешней среды и увеличение резервов, так и сбои при неадекватных нагрузках как у здоровых людей, так и у страдающих различными заболеваниями.*

*Исследование информированности общества о воздействии на организм окружающей среды позволяет разработать меры профилактики заболеваний.*

**Цель (Object):** *исследовать влияние эколого-гигиенических факторов на ген рецептора витамина Д, выявить ассоциацию с индексом массы тела и жизненной емкостью легких в горной зоне Дагестана. Методы исследования (Research methods):* определение полиморфизма гена VDR: 283 A>G (BsmI) осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех», уровень витамина D определяли при помощи Screen test vitamina D rapid test (Италия). Молекулярно – генетические исследования проводились на базе Научно-исследовательского института экологической медицины, Дагестанского государственного медицинского университета Минздрава России им. С.А. Абусуева. **Результаты (Findings):** молекулярно-генетическая диагностика полиморфизмов гена VDR проведена 82 детям. По результатам генотипирования пациентов по полиморфизму гена VDR: 283 A>G (BsmI) получены следующие результаты: гомозиготный генотип AA выявлен у 22 (26,8%) пациентов, гетерозиготный генотип GA - у 29 (35,4%), генотип GG - у 31 (37,8%). При подсчете индекса массы тела была выявлена нижняя граница нормы, уровень жизненной емкости легких соответствует условной норме. Уровень витамина Д был понижен и более ассоциирован с генотипом GG. **Выводы (Conclusions):** генетическое тестирование позволило выявить значительное снижение витамина Д в крови и его ассоциацию с наличием аллеля G в гомозиготном состоянии, что свидетельствует о выраженном снижении экспрессии гена VDR 283 A> G (BsmI).

**Ключевые слова:** *дети, ген, витамин D, жизненная емкость легких, рост, вес, индекс массы тела, экология, гигиена, дисплазия, рахит.*

**Abstract:** *article examines the problem of environmental and hygienic factors affecting gene receptors of climate D in the mountainous zone of Dagestan. The VDR (vitamin D receptor) gene encodes intracellular vitamin D receptors while simultaneously exhibiting transcriptional signatures. The VDR protein provides the active form of vitamin D (1,25(OH)2D3) and mediates its action. An important problem is the study ecological and hygienic problems in the mountainous zone of Dagestan to identify the unfavorable consequences of geo-ecological properties since the environment influences the course of physiological and biochemical processes of the human body. Such a restructuring of the functioning of the body has a training effect on the body and can cause both an increase in its resistance to the influence of environmental factors and an increase in reserves, as well as failures under inadequate loads both in healthy people and those suffering from various diseases.*

*Studying public awareness about the impact of the environment on the body allows us to develop preventive measures. Object: to study the influence of environ-*

*mental and hygienic factors on the vitamin D receptor gene, association with body mass index and vital capacity in the mountainous zone of Dagestan. **Research methods:** determination of VDR gene polymorphism: 283 A>G (BsmI) was carried out using the polymerase chain reaction method with real-time detection of results using a set of reagents produced by Litech; vitamin D levels were determined using Screen test vitamin D rapid test (Italy).*

*The studies were carried out on the basis of the Research Institute of Environmental Medicine of the Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia named after. S.A. Abusueva. **Findings:** molecular genetic diagnosis of VDR gene polymorphisms was carried out in 82 children. Based on the results of genotyping patients using the VDR gene polymorphism: 283 A>G (BsmI), the following results were obtained: homozygous genotype AA was detected in 22 (26.8%) patients, heterozygous genotype GA was detected in 29 (35.4%), genotype GG- in 31 (37.8%). When calculating BMI, the lower limit of normal was revealed, the level of vital capacity of the lungs corresponds to the conventional norm. Vitamin D levels were lower and more associated with the GG genotype. **Conclusions:** genetic testing revealed a significant decrease in vitamin D in the blood and its association with the presence of the G allele in the homozygous state, which indicates a marked decrease in the expression of the VDR 283 A>G (BsmI) gene.*

***Key words:** children, gene, vitamin D, vital capacity, height, weight, BMI, ecology, hygiene, dysplasia, rickets.*

**Введение (Introduction):** комплекс эколого-гигиенических и экономических проблем присущ любой территории, где существует интенсивная хозяйственная деятельность. Целью исследования является выявление влияния всех условий существования человека на здоровье в целях разработки научно-обоснованных мероприятий по устранению или уменьшению влияния отрицательно действующих факторов и усилению положительно действующих факторов окружающей среды. Исследовать влияние всех условий существования человека на здоровье в целях разработки научно-обоснованных мероприятий по устранению или уменьшению влияния отрицательно действующих факторов и усилению положительно действующих факторов окружающей среды.

Для горного Дагестана характерно проявление высотной поясности. Прежде всего, она сказывается в изменении температуры: с повышением местной температура понижается. Понижение это выражается в среднем 0,5° на 100 м высоты. Горный Дагестан отличается также сухостью и континентальностью климата, почти 3—4 месяца температура воздуха здесь держится ниже нуля. В горной части он изменяется с высотой: падает температура, повышается влажность. Солнечная радиация в горных районах с высотой увеличивается, в среднем на каждые 1000 м на 10%. Количество солнечных дней в низменных районах составляет 270—280, а в горах 320—330 дней. Выработка витамина Д в коже возможна только тогда, когда на наше тело попадает достаточное количество солнечного света. Витамин Д и его биоактивная форма 1,25 - ОН Д принимает важное участие в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, тем самым

способствует укреплению минеральной плотности костей и препятствует развитию остеопороза, рахита.

Полагают, что витамин Д и его метаболит 1,25-дигидроксиэргостерол вступают в контакт с ядерным репрессором и дерепрессируют гены, ответственные за биосинтез белка-переносчика кальция. При рахите отмечены сдвиги в обмене нуклеиновых кислот, которые устранялись введением витамина Д. В настоящее время внимание исследователей обращено на то, чтобы изучить влияние этого витамина на обменные процессы, протекающие на молекулярном уровне. Установлено, что механизм действия витамина Д сходен с влиянием других соединений, имеющих стероидную структуру. И в том, и в другом случаях речь идет о химических веществах, регулирующих процессы путем воздействия на мембранные структуры клеток и активность генетического материала.

Прежде всего следует иметь в виду то обстоятельство, что витамин Д и стероидные гормоны имеют собственные клетки-мишени, но в первом случае клетками-мишенями являются клетки слизистой оболочки кишечника и костной ткани, во втором - клетки мишени ткани.

Витамин Д совместно с паратгормоном и тиреокальцитонином играет важную роль в поддержании уровня кальция и фосфора в крови в концентрациях, оптимальных для нормальной минерализации костной ткани.

В настоящее время установлено, что между кишечником, печенью, почкам и костной тканью существуют определенные взаимоотношения, способствующие нормальному процессу отложения фосфорно-кальциевых солей в костной ткани. Из кишечника витамин Д<sub>3</sub> поступает в печень и при участии специфических ферментов - гидроксилаз - превращается в метаболит 25-ОН D<sub>3</sub>, который током крови переносится в почки. Здесь происходит его дальнейшее превращение в метаболит 1,25-ОН D<sub>3</sub>, который способствует усиленной реабсорбции фосфатов. В почечных канальцах образуется фосфорно-кальциевая соль, которая током приносится в костную ткань, где эта соль используется для минерализации костной ткани.

Ген VDR обеспечивает связь рецептора витамина Д, находящегося в ядре клеток органов мишеней с кальцитриолом. Образующийся гормон-рецепторный комплекс активирует другие витамин Д-контролируемые гены, контролируя, таким образом, метаболизм кальция и фосфора. Белок VDR специфически связывает активную форму витамина D (1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) и опосредует ее действие. В основном VDR концентрируется в ядре, цитозоле и на цитоплазматической мембране. Мутации гена VDR ассоциированы с витамин-Д-зависимым рахитом типа 2А, остеопорозом и остеоартритами. В отсутствие активной формы витамина D или функционального рецептора VDR ухудшается усвоение кальция и, как следствие, снижается уровень минерализации кости. У детей подобные нарушения приводят к развитию рахита, у взрослых — к остеомаляции.

**Методы (Methods):** в исследование были включены 82 пациента с диагнозом дисплазия тазобедренного сустава и рахит в возрасте 7-17 лет. Была организована выездная научная экспедиция в горные районы Дагестана для сбора

материала на генетические исследования, с привлечением медицинских работников - врачей, медсестер и лаборантов. Все экспериментальные исследования проводились с соблюдением основных биоэтических правил. Было проведено исследование роста, веса и жизненной емкости легких и определен уровень витамина D при помощи Screen test vitamina D rapid test (Италия) и подсчитан индекс массы тела, определен ЖЕЛ (жизненная емкость легких). Исследование проведено с соблюдением Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и федерального закона номер №323 ФЗ 21.11.2011. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Информированное согласие было получено, от всех родителей либо опекунов.

Определение полиморфизма гена VDR: 283 A> G (BsmI) осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех», РФ. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями обмена веществ, методом полимеразной цепной реакции с использованием комплекта «Генетика метаболизма кальция» производитель «ДНК-Технология». Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. [1-3 512 с, 464с,206с.]

**Таблица 1.** Распределение генотипов гена «VDR: 283 A> G (BsmI)» для группы «Дисплазия тазобедренного сустава и рахит».

Показатель	M ± S (N=31) GG	M ± S (N=22) AA	M ± S (N=29) GA	Уровень P GA-GG	Уровень P GA-AA	Уровень P GG-AA
Витамин D	15, 81 ± 9,23	19, 09 ± 10,19	14, 14 ± 8,25	0,2 237	0,4 596	0,0 616
Жизненная ёмкость легких	2 3 83,87 ± 1 089,37	2 3 59,09 ± 1 326,53	2 1 72,41 ± 1 107,09	0,7 096	0,3 930	0,5 996
Индекс массы тела	17, 83 ± 3,63	17, 57 ± 3,16	17, 21 ± 3,72	0,8 852	0,2 902	0,4 189

Было проведено обследование здоровых детей и создана группа контроля.

**Таблица 2.** Распределение генотипов гена «VDR: 283 A> G (BsmI)» для группы контроля (Среднее значение и стандартное отклонение).

Показатель	M ± S (N=18) GA	M ± S (N=10) GG	M ± S (N=4) AA	Уровень P GA-GG	Уровень P GA-AA	Уровень P GG-AA
Витамин D	28, 89 ± 4,71	26, 00 ± 8,43	20, 00 ± 11,55	0,2 449	0,0 221	0,2 794

Жизненная ёмкость легких	28 22,22 ± 1 048,00	14 80,00 ± 649,44	13 50,00 ± 173,21	0,0 013	0,0 168	0,5 593
Индекс массы тела	20, 91 ± 4,45	19, 14 ± 4,07	18, 56 ± 2,37	0,1 716	0,3 273	0,6 714

**Результаты (Results):** В данной статье представлены результаты статистического анализа сравнения ключевых количественных показателей по генотипам VDR: -283 для представленного в исследовании диагноза и группы контроля из здоровых детей. Сравнение проводится попарно для каждой пары представленных генотипов. Для сравнения используется непараметрический критерий Манна-Уитни.

Оценка генетической предрасположенности к заболеваниям, связанным с нарушением обмена кальция, изучались по данным, полученным в результате анкетного опроса и определения полиморфизмов генов, являющихся «триггерами» этих заболеваний. По результатам молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена VDR: 283 A> G (BsmI) [таблица № 1] в общей выборке пациентов выявлены 3 вида генотипов: GA – гетерозиготный, GG-гомозиготный, AA-гомозиготный. По данным генотипирования пациентов по полиморфизму гена VDR: 283 A> G (BsmI) получены следующие результаты: гомозиготный генотип AA выявлен у 22 (26,8%) пациентов нейтральный, свидетельствует о достаточном количестве рецепторов витамина Д, риск нарушения минерального обмена низкий. Генотип GA- у 29 (35,4%), гетерозиготный нейтральный, свидетельствует о достаточном количестве рецепторов витамина Д, риск нарушения минерального обмена низкий.

Генотип GG- у 31(37,8%), наличие аллели риска G в гомозиготном состоянии, отмечается выраженное снижение экспрессии гена VDR 283 A> G (BsmI) проявляется значительным снижением уровня витамина и кальция в крови. Распространенность носительства протективного аллеля А в полиморфизме гена рецептора витамина Д в исследуемой группе составила 26,8%. При подсчете индекса массы тела была выявлена нижняя граница нормы, уровень жизненной емкости легких соответствует условной норме. Уровень витамина Д был понижен и более ассоциирован с генотипом GG.

На основании данных таблицы № 2, где приводятся данные группы контроля из обследованных проживающих в условиях равнины можно сделать вывод о том, что показателю витамин D есть достоверные различия между генотипами GA (56,2 %) и AA (12,5%), (p=0,0221). По показателю жизненная ёмкость легких выявлены достоверные различия между генотипами GA (56,2 %) и GG (31,2%), (p=0,0013), а также генотипами GA(56,2 %) и AA(12,5%) (p=0,0168).

**Обсуждение (Discussions):** организм человека нуждается в УФ-излучении для производства витамина D, который играет важную роль во многих аспектах нашего здоровья, включая предотвращение некоторых видов рака, задержку старения клеток кожи, укрепление иммунной системы и стабилизацию кровяного давления. Кроме того, витамин D помогает нашему

организму усваивать кальций, необходимый для здоровья. В горных районах экологическая обстановка является благоприятной. Организм и условия внешней среды составляют единое целое: из среды организм получает вещества и энергию, а в среду выделяет продукты жизнедеятельности. Общеизвестно, что организмы достаточно сильно влияют на окружающую среду, видоизменяя ее. Но и абиотическая среда в равной степени влияет на них. Сравнительно небольшой процент заселенной территории и малое количество промышленных предприятий не создают большой нагрузки на экологию горных районов республики Дагестан. В развитии заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция, большую роль играет генетическая предрасположенность, которая может быть определена сразу после рождения.

Изменчивость каждого из геномных регионов характеризует отдельную историческую родословную линию, сложившуюся под влиянием факторов внешней среды. [4-9 , 6-9с, с. 98, с.445, с.35 ]

**Заключение (Conclusions):** в последние годы активно проводятся исследования, целью которых является поиск факторов, влияющих на ген рецептора витамина Д. По данным генетического исследования мы выявили пониженное содержание витамина Д у обследованных и ассоциацию его с генотипом GG гена VDR 283 A>G (BsmI) и пониженным индексом массы тела, данные жизненной емкости легких были в пределах возрастной нормы. Проведенное молекулярно-генетическое тестирование выявило из числа обследованных носителей «неблагоприятного» генотипа GG 37,8%. Подтверждена ассоциация генотипа GG по полиморфизму VDR 283 A> G (BsmI) в регуляторном участке гена с пониженным уровнем витамина Д.

Содержание витамина Д играет важную роль в поддержании здоровья организма человека. Сочетания нарушения обмена витамина Д и полиморфизма в гене рецептора витамина имеет важное этиопатогенетическое значение.

#### **Литература:**

1. Халафян А.А. *STATISTICA 6. Статистический анализ данных.* – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
2. Вуколов Э.А. *Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов «Statistica» и «Excel».* – М.: Форум, 2004. – 464 с.
3. Боровиков В. *STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере (с CD-ROM).* – 2 издание. – Питер, 2003.
4. Магомедова М.А. *Полиморфизм гена «МСМ6: -13910 Т>С» при врожденном вывихе тазобедренного сустава / Магомедова М.А., Газимагомедова М.М // Национальное здоровье. – 2023 - №1. - с.6-9*
5. Ибрагимов И. М., Магомедгаджиев М.С. *Значение полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы у детей с острым лимфобластным лейкозом. Сб. конф «Молекулярная биология и генетические технологии в персонализированной медицине». Махачкала- 2023-с.98*
6. Миркин Б.М., Наумова Л.Г. *Краткий курс общей экологии. Часть I: Экология видов и популяций: Учебник.* – Уфа: Изд-во БГПУ, 2011. – 206 с.

7. Султонова А.А. Ген VDR: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/VDR>.

8. Нормативы для оценки физического развития детей и подростков Российской Федерации. Часть 2. Никитюк Д.Б., Попов В.И., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Сазонова О.В., Гаврюшин М.Ю., Абдалова С.Р., Абрамова В.Р., Аверьянова И.В., Авчинников А.В., Алимова И.Л., Астапова М.С., Байгузжин П.А., Богданова О.Г., Ботникова Е.А., Бутаев Т.М., Веневцева Ю.Л., Галактионова М.Ю. и др./Москва – 2023г.- С.445

9. Биохимия соединительной ткани. Магомедова М.А., Газимагомедова М.М. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Махачкала, 2019.- С.35

### **References:**

1. Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Statistical data analysis.* – 3rd ed. – Moscow: ООО "Binom-Press", 2007. – 512 p.

2. Vukolov E.A. *Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using "Statistica" and "Excel" packages.* – Moscow: Forum, 2004– - 464 p.

3. Borovikov V. *STATISTICA: the art of data analysis on a computer (with CD-ROM).* – 2nd edition. – Peter, 2003.

4. Magomedova M.A. Polymorphism of the gene "MCM6: -13910 T>C" in congenital dislocation of the hip joint / Magomedova M.A., Gazimagomedova M.M. //National health. – 2023 - №1.

5. Ibragimov I.M., Magomedgadzhiev M.S. The significance of polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in children with acute lymphoblastic leukemia. *Sat. conf "Molecular biology and genetic technologies in personalized medicine". Makhachkala- 2023-p.98*

6. Mirkin B.M., Naumova L.G. *Short course in general ecology. Part I: Ecology of species and populations: Textbook.* – Ufa: BSPU Publishing House, 2011. – 206 p.

7. Sulstonova A.A. VDR gene: [Electronic resource] // GENO MAP Genetic encyclopedia. 2020. – URL: <https://www.genokarta.ru/gene/VDR>.

8. Standards for assessing the physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Part 2. Nikityuk D.B., Popov V.I., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Levushkin S.P., Zhukov O.F., Sazonova O.V., Gavryushin M.Yu. , Abdalova S.R., Abramova V.R., Averyanova I.V., Avchinnikov A.V., Alimova I.L., Astapova M.S., Baiguzhin P.A., Bogdanova O.G., Botnikova E.A., Butaev T.M., Venevtseva Yu.L., Galaktionova M.Yu. etc./Moscow - 2023 - P.445

9. Biochemistry of connective tissue. Magomedova M.A., Gazimagomedova M.M. *Textbook for students of medical universities / Makhachkala, 2019.-P.35.*