

УДК 575.174.015.3-053.2/.6+616.31: 577.161.2
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2026.2.20>

Д.О. Сухомейло,

доктор філософії (PhD),
асистент кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000,
sukhomeylod@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-9281-7060>

О.Е. Рейзвіх,

доктор медичних наук, професор,
завідувач науково-координаційного та патентно-інформаційного відділу, Державна установа
«Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»,
бул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
olgareyzvikh@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7433-9240>

С.А. Шнайдер,

доктор медичних наук, професор,
в.о. ректора,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082 androdental@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>

М.Т. Христова,

кандидат медичних наук,
завуч кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000,
milyucya3007@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8956-3720>

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ VDR BSM G>A, COL1A1 1546 SP1,G>T, MMP9 A8202G, CALCR C1377T, CASR A986S У ДІТЕЙ ЗІ СТОМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ТА НЕСТАЧІ ВІТАМІНУ D

Фундаментальними дослідженнями підтверджено, що карієс зубів у дітей супроводжується локальними і системними порушеннями кальцій-фосфорного обміну і є видимим маркером порушень імунітету й стану кісткової тканини організму в цілому. Нестача вітаміну D обумовлює проблеми з емаллю, що безпосередньо забезпечує підвищену карієсогенність. Недостатнє надходження кальцію, фосфору, магнію та вітаміну D до організму дитини, особливо в період ростового спурту, може негативно вплинути на формування кісткового матриксу. Сполучна тканина виконує численні

та важливі функції в організмі, реагуючи практично на всі патологічні та фізіологічні впливи. Тому від якості метаболічних процесів, що відбуваються в ній, залежать процеси адаптації організму та стабільність його органів та систем, у тому числі і такої важливої, як опорно-руховий апарат. У зв'язку з цим зростає інтерес до вивчення генетичних чинників, здатних впливати на схильність, розвиток та індивідуальну тяжкість перебігу стоматологічних захворювань, особливо у пацієнтів із патологією опорно-рухового апарату. **Метою** даного дослідження була оцінка впливу поліморфних варіантів генів VDR BsmG>A, CALCR C1377T, CASR A986S на розвиток вітамін-D-дефіцитного стану та остеопорозу, що супроводжує більшість захворювань ОРА у дітей. **Матеріали і методи дослідження.** Під час дослідження вивчали генетичний поліморфізм генів VDR BsmG>A, CALCR C1377T, CASR A986S в групах пацієнтів зі стоматологічною патологією на тлі дефіциту вітаміну D, остеопорозу на фоні захворювань опорно-рухового апарату та контрольної групи з метою персоналізованого характеру профілактичних та лікувальних стоматологічних заходів. Поліморфізм A986S гена CASR (rs1801725) оцінювали методом трипраймерної ПЛР з двома прямими праймерами для нормального та мутантного варіанту гена та одним загальним зворотним праймером. Поліморфізм гена CALCR C1377T (rs1801197) визначали методом ПЛР-ПДФР з відповідними праймерами. Частоту BsmI-поліморфізму гена VDR 283A/G(BsmI) (rs1544410) оцінювали методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу та аналізом кривих плавлення. **Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений порівняльний аналіз різних генотипів Bsm поліморфного маркера гена VDR показав, що частіше зустрічається генотип GG – 50% у дітей з остеопорозом. Частота алеля G у дітей з остеопорозом складала 70%. У дітей контрольної групи та з дефіцитом вітаміну D найчастіше зустрічалася гетерозигота GA (60%). Частота алеля G у дітей з остеопорозом складала 70%. Гомозиготний (TT) поліморфізм гена CALCR C1377T виявлено у 70% дітей з дефіцитом вітаміну D. Серед дітей з дефіцитом вітаміну D в порівнянні з дітьми контрольної групи та дітьми з остеопорозом на 20% частіше виявлено алель T. Тільки в генотипі GS гену CASR A986S існує середня сила зв'язку між фактором ризику і захворюваністю на ОП ($p < 0,001$). **Висновки.** Не встановлено достовірного зв'язку залежності D-дефіцитного стану від генотипу Bsm поліморфного маркера VDR. Частоти алелей та генотипів поліморфізму Bsm гена VDR у дітей з ОП та D-дефіцитним станом не мають статистично значущих відмінностей від контрольної групи дітей. При оцінці поліморфізму гена CASR A986S значних асоціацій з наявністю ОП та вітамін-D-дефіциту не було отримано. Вивчення гена CASR A986S в якості маркера підвищеного ризику ОП та нестачі вітаміну D не є доцільним. Можливо зробити висновок, що причина високої поширеності дефіциту вітаміну D криється в його недостатньому надходженні з їжею та зниженому ендогенному синтезі в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання.

Ключові слова: генетичні поліморфізми, CALCR, VDR, CASR, діти, остеопороз, дефіцит вітаміну D, стоматологічна патологія, рання діагностика.



D.O. Sukhomeylo,

Doctor PhD,

Assistant at the Department of General Dentistry,

Odessa National Medical University,

2 Valikhovsky Lane, Odessa, Ukraine, postal code 65000,

sukhomeylod@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-9281-7060>**O.E. Reyzykh,**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,

Head of the Scientific Coordination and Patent Information

Department,

State Establishment "The Institute of Stomatology

and Maxillo-Facial Surgery National Academy

of Medical Science of Ukraine",

11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,

olgareyzykh@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7433-9240>**S.A. Shnaider,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Acting Rector,

Odessa National Medical University,

2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

androdenal@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8857-5826>**M.T. Khrystova,**

Candidate of Medical Sciences,

Head Teacher of the Department of General Dentistry,

Odessa National Medical University,

2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65000,

milyucya3007@gmail

<https://orcid.org/0000-0001-8956-3720>

**POLYMORPHISM OF VDR BSM
G>A, COL1A1 1546 SP1, G>T, MMP9
A8202G, CALCR C1377T, CASR A986S
GENES IN CHILDREN WITH DENTAL
PATHOLOGY ON THE BACKGROUND
OF DISEASES OF THE MUSCULOSKELE
SYSTEM AND VITAMIN D DEFICIENCY**

Basic studies have confirmed that dental caries in children is accompanied by local and systemic disorders of calcium-phosphorus metabolism and is a visible marker of immune disorders and the state of bone tissue of the body as a whole. Lack of vitamin D causes problems with enamel, which directly provides increased caries. Insufficient intake of calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D in the child's body, especially during the growth spurt period, can negatively affect the formation of the bone matrix. Connective tissue performs numerous and important functions in the body, responding to almost all pathological and physiological influences. Therefore, the quality of metabolic processes occurring in it depends on the processes of adaptation of the body and the stability of its organs and systems, including such important ones as the musculoskeletal system. In this regard, there is a

growing interest in studying genetic factors that can influence the predisposition, development and individual severity of dental diseases, especially in patients with musculoskeletal disorders. The aim of this study was to evaluate the effect of polymorphic variants of the VDR BSMG>a, SALCR C1377T, CASR A986S genes on the development of vitamin D deficiency and osteoporosis, which accompanies most musculoskeletal system diseases in children. **Materials and methods of research.** During the study, the genetic polymorphism of VDR BSMG>a, SALCR C1377T, CASR a986s genes was studied in groups of patients with dental pathology against the background of vitamin D deficiency, osteoporosis against the background of diseases of the musculoskeletal system and the control group for the purpose of personalized preventive and curative dental measures. The a986s polymorphism of the CASR gene (rs1801725) was evaluated by three-primer PCR with two direct primers for the normal and mutant gene variants and one common Reverse Primer. The CALCR c1377t gene polymorphism (rs1801197) was determined by PCR-PDFR with appropriate primers. The frequency of BSMI polymorphism of the VDR 283A/G gene (BsmI) (rs1544410) was evaluated by PCR with real-time detection of results and analysis of melting curves. **Research results and their discussion.** A comparative analysis of different genotypes of the BSM polymorphic marker of the VDR gene showed that the GG genotype is more common – 50% in children with osteoporosis. The frequency of the G allele in children with osteoporosis was 70%. Ga heterozygote was most common in children in the control group and with vitamin D deficiency (60%). The frequency of the G allele in children with osteoporosis was 70%. Homozygous (TT) polymorphism of the SALCR c1377t gene was found in 70% of children with vitamin D deficiency. Among children with vitamin D deficiency, the T allele was 20% more likely to be detected compared to children in the control group and children with osteoporosis. Only in the GS genotype of the CASR A986S gene, there is an average strength of association between the risk factor and the incidence of op ($p < 0.001$). **Conclusions.** There is no reliable association between the dependence of the D-deficient state on the BSM genotype of the VDR polymorphic marker. The frequencies of alleles and genotypes of the BSM polymorphism of the VDR gene in children with OP and D-deficient conditions do not have statistically significant differences from the control group of children. When evaluating the CaSR a986s gene polymorphism, no significant associations were obtained with the presence of OP and vitamin D deficiency. The study of the CASR a986s gene as a marker of increased risk of OP and vitamin D deficiency is not appropriate. We can conclude that the reason for the high prevalence of vitamin D deficiency lies in its insufficient intake from food and reduced endogenous synthesis in the skin under the influence of ultraviolet radiation.

Key words: genetic polymorphisms, CALCR, VDR, CASR, children, osteoporosis, vitamin D deficiency, dental pathology, early diagnosis.

Пошук та розробка сучасних неінвазивних методів ранньої діагностики стоматологічної патології має науково-практичну значущість для персоніфікованого підходу до прогнозування

перебігу захворювання та обґрунтування вибору тактики лікування. Морфологічна незрілість, висока напруженість анаболічних процесів, функціональна неспроможність нейрогуморальної, ендокринної та імунологічних захисних систем у поєднанні з порушенням рівноваги між процесами синтезу та деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу у дітей із захворюваннями опорно-рухового апарату значно підвищує ризик розвитку стоматологічних захворювань. Профілактика будь-яких захворювань, в тому числі стоматологічних, на сучасному етапі повинна проводитися в першу чергу з урахуванням генетичних складових та стану загальносоматичного здоров'я дитини [1, 2]. Молекулярно-генетичні дослідження дозволяють прогнозувати розвиток стоматологічної патології у дітей з вадами опорно-рухового апарату та порушеннями кісткового метаболізму.

Для розробки ефективних схем лікувально-профілактичних заходів було важливо провести молекулярно-генетичні дослідження. Для цього оцінювався вплив поліморфних варіантів генів VDR Bsm G>A, CALCR C1377T, CASR A986S в групі пацієнтів з дефіцитом вітаміну D (n=10), остеопорозом (ОП) (n=10) та контрольній групі (n=10). В даний час відомо про більш ніж 240 поліморфних варіантів гену рецептора вітаміну D. Це стало значним кроком у розумінні його нових біологічних ефектів.

Однією з причин дефіциту сполуки може бути поліморфізм гену рецептора вітаміну D (VDR). Ген VDR кодує рецептор, який пов'язує вітамін D₃ (кальцитріол) і регулює активність генів мінерального обміну та секрецію паращитовидного гормону, контролюючи таким чином гомеостаз кальцію та фосфору. Гену VDR належить ключова роль в остеогенезі та мінеральному обміні [3].

Метою даного дослідження була оцінка впливу поліморфних варіантів генів VDR BsmG>A, CALCR C1377T, CASR A986S на розвиток вітамін-D-дефіцитного стану та остеопорозу, що супроводжує більшість захворювань ОРА у дітей.

Матеріали і методи дослідження. Під час дослідження вивчали генетичний поліморфізм генів VDR BsmG>A, CALCR C1377T, CASR A986S в групах пацієнтів зі стоматологічною патологією на тлі дефіциту вітаміну D, ОП на фоні захворювань опорно-рухового апарату та контрольної групи з метою персоніфікованого характеру профілактичних та лікувальних стоматологічних заходів. Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки геномної ДНК 30 дітей зі

стоматологічною патологією на тлі аліментарного дефіциту вітаміну D, ОП на фоні захворювань опорно-рухового апарату (ОРА) та контрольної групи. Усі пацієнти проходили комплексне обстеження основного захворювання та стоматологічного статусу за єдиною схемою. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [4]. В епандорф до аплікатора зі шкребом епітеліальних клітин додавали 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді. Інкубували при 56 °C 30 хвилин з постійним помішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96 °C протягом 8 хвилин, періодично потрушуючи. Після інкубації центрифугували на центрифугі Microspin 12 при 12000 g 3 хвилини. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (NanoGenius), відбираючи аліквоту 2 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) відбирали 5 мкл супернатанта.

Поліморфізм A986S гену CASR (rs1801725) оцінювали методом трипраймерної ПЛР з двома прямими праймерами для нормального та мутантного варіанту гену та одним загальним зворотним праймером. Умови ампліфікації: попередня денатурація 94 °C, 15 хв; 39 циклів (94 °C, 15 сек; 57 °C, 30 сек; 72 °C, 40 сек) [5].

Поліморфізм гену CALCR C1377T (rs1801197) визначали методом ПЛР-ПДФР з відповідними праймерами. Умови ампліфікації: попередня денатурація 94 °C, 15 хв; 39 циклів (94 °C, 15 сек; 59 °C, 30 сек; 72 °C, 20 сек) [6]. Для виявлення алельних варіантів гену CALCR C1377T амплікони обробляли рестриктазою AluI (Fermentas, Литва) при 37 °C протягом 4-х годин. Праймери для досліджених генів синтезували у фірмі Metabion (Німеччина). Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі детектуючому ДТлайт4S1 (ТОВ «ДНК-Технологія»). Фракціонування продуктів ампліфікації та рестрикції проводили у горизонтальному 2% агарозному гелі, виготовленому на одноразовому трис-боратному буфері (1xTBE), при напрузі 100 В протягом 45 хвилин. Маркер молекулярної ваги – GeneRuler 100 bp DNA Ladder. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

Частоту BsmI-поліморфізму гену VDR 283A/G(BsmI) (rs1544410) оцінювали методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу та аналізом кривих плавлення. Для ПЛР-діагностики використовували детектуючий ампліфікатор ДТлайт4S1.

Ген VDR містить низку однонуклеотидних поліморфізмів. Одним із найбільш значущих поліморфізмів гена рецептора вітаміну D (VDR), що модулюють біологічні ефекти цього вітаміну, є однонуклеотидний поліморфізм BsmI (rs1544410) (A>G) гена VDR [7]. Програма ампліфікації: попередня денатурація 80 °C, 2 хв; 94 °C, 5 хв; 5 циклів (94 °C, 30 сек; 67 °C, 15 сек.); 45 циклів (94 °C, 5 сек; 67 °C, 15 сек.); 25 °C, 30 сек; плавлення 50 циклів (25 °C, 15 сек; $\Delta t = 1$ °C). Реєстрація сигналів та інтерпретація результатів флуоресценції ампліфікованих фрагментів геномної ДНК проводилася ампліфікатором автоматично за допомогою вбудованого програмного забезпечення.

Ген CALCR кодує амінокислотну послідовність рецептора до гормону кальцитоніну. Кальцитонін – гормон щитовидної залози, який регулює обмін кальцієм. Під впливом кальцитоніну відбувається зниження рівня кальцію в крові за рахунок зниження надходження кальцію в кров з кісткової тканини, а також за рахунок зниження реабсорбції кальцію у нирках та зменшення всмоктування кальцію у кишківнику. Рецептори до кальцитоніну знаходяться на клітинній мембрані остеокластів, клітин нирок, печінки та ін. тканин. Активізація кальцитонінових рецепторів остеокластів призводить до інгібування їхньої активності та зниження швидкості кісткової резорбції. Порушення функції кальцитонінових рецепторів може призводити до збільшення кісткової резорбції та розвитку ОП [8].

CASR бере участь у підтримці гомеостазу кальцію шляхом зміни його позаклітинної концентрації, регуляції секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ) та виведення нирками [9].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений порівняльний аналіз різних генотипів Bsm поліморфного маркера гена VDR показав, що частіше зустрічається генотип GG – 50% у дітей з остеопорозом (табл. 1). Частота алеля G у дітей з ОП складала 70%. Гетерозиготи AG та AA виявлені у 40% та 10% випадках відповідно. У дітей контрольної групи та з дефіцитом вітаміну D найчастіше зустрічалася гетерозигота GA (60%), відповідно на долю мутантного алеля A перепало 40%. Частота алеля G у дітей з ОП складала 70%.

Носіння алеля A поліморфізму Bsm гена VDR (особливо в гетерозиготі GA) є предиктором підвищеного ризику розвитку ОП та D-дефіцитного стану у тому числі і у здорових дітей. Генотип GG має протективний ефект у розвитку вищезазначеної патології у дітей південного регіону, зокрема.

В групі дітей з ОП були отримані наступні дані: нормальний генотип CC гена CALCR C1377T – 20%, CT – 40% и TT – 40%. Гомозиготний (TT) поліморфізм гена CALCR C1377T виявлено у 70% дітей з дефіцитом вітаміну D. Серед дітей з дефіцитом вітаміну D в порівнянні з дітьми контрольної групи та дітьми з ОП на 20% частіше виявлено алель T.

При оцінці поліморфізму гена CASR A986S значних асоціацій з наявністю ОП та вітамін-D-дефіциту не було отримано. Мутантний алель S гена CASR A986S зустрічався тільки в гетерозиготній формі GS з частотою 5% та 15% відповідно до вищезазначених станів. Протективний генотип GG виявлений з частотою 70% та 90% відповідно. Тільки в генотипі GS існує середня сила зв'язку між фактором ризику і захворюваністю на ОП ($p < 0,001$).

Висновки. Не встановлено достовірного зв'язку залежності D-дефіцитного стану від генотипу Bsm поліморфного маркера VDR. Частоти алелей та генотипів поліморфізму Bsm гена VDR у дітей з ОП та D-дефіцитним станом не мають статистично значущих відмінностей від контрольної групи дітей. Можемо зробити висновок, що вітамін-D-дефіцитний стан у більшості обстежених дітей носить аліментарний характер. Щодо CALCR C1377T – за критерієм χ^2 сила зв'язку між фактором ризику та захворюваністю є слабка або не суттєва у дітей обох груп. При оцінці поліморфізму гена CASR A986S значних асоціацій з наявністю ОП та вітамін-D-дефіциту не було отримано. Вивчення гена CASR A986S в якості маркера підвищеного ризику ОП та нестачі вітаміну D не є доцільним. Можемо зробити висновок, що причина високої поширеності дефіциту вітаміну D криється в його недостатньому надходженні з їжею та зниженому ендогенному синтезі в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Література:

1. Кіцера Н., Ковальчук Л., Рожко М. Генетична патологія і її стоматологічні прояви: Навчальний посібник для стоматологів, сімейних лікарів, генетиків. ІваноФранківськ-Львів, 2021. 240 с.
2. Літинська О.В., Мельничук Г.М., Ковальчук Л.Є. Перспективи вивчення генетичних і епігенетичних чинників у виникненні та розвитку карієсу

зубів. *Клінічна стоматологія*. 2016. №3. С. 10-14. DOI: 10.11603/2311-9624.2016.3.6838.

3. Малиновська Т.М., Орленко В.Л., Попова В.В., Соколова Л.К., Кравченко В.І., Булдігіна Ю.В. Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків. *Ендокринологія*. 2023. №28(3). Р. 276-287. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.276.

4. Walsh P.S., Metzger D.A., Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*. 2013. №54(3). Р. 134-9.

5. Adnan F. Al-Azzawie. Molecular assessment of calcium-sensing receptor genepolymorphism rs1801725 in Iraqi women with osteoporosis. *Asian J. Agric. Biol.* 2021. №3. Р. 202004252. DOI: 10.35495/ajab.2020.04.252.

6. Dehghan M., Pourahmad-Jaktaji R., Farzaneh Z. Calcitonin Receptor AluI (rs1801197) and TaqI Calcitonin Genes Polymorphism in 45-and Over 45-year-old Women and their Association with Bone Density. *Acta Inform Med*. 2016. №24(4). Р. 239-243. DOI: 10.5455/aim.2016.24.239-243.

7. Suh K.T., Eun I.S., Lee J.S. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2010. №19(9). Р. 1545-50. DOI: 10.1007/s00586-010-1385-y.

8. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. №452(2). Р. 287-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

9. Kolisnyk V.O., Odyets Y.V. Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023. №7(135). Р. 38-43. DOI: 10.15574/SP.2023.135.38.

References:

1. Kitsera, N., Kovalchuk, L., & Rozhko, M. (2021). *Henetychna patolohiia i yii stomatolohichni proiavy: Navchalnyi posibnyk dlia stomatolohiv, simeinykh likariv, henetykiv [Genetic pathology and its dental manifestations: a textbook for dentists, family doctors, and geneticists]*. Ivanofrankovsk-Lviv. [in Ukrainian]

2. Litynska, O.V., Melnychuk, H.M., & Kovalchuk, L.Ye. (2016). *Perspektyvy vyvchennia henetychnykh i epihenetychnykh chynnykiv u vynyknenni*

ta rozvytku kariiesu zubiv [Prospects of study of genetic and epigenetic factors in dental caries origin and development]. *Klinichna stomatolohiia – Clinical Dentistry*, 3, 10-14. DOI: 10.11603/2311-9624.2016.3.6838. [in Ukrainian]

3. Malinowska, T.M., Orlenko, V.L., Popova, V.V., Sokolova, L.K., Kravchenko, V.I., & Buldyhina, Yu.V. (2023). *Vitamin D i polymorfizm hena VDR yak mozhlyvi lanky henetychnoho patohenezu ozhyrinnia ta tsukrovoho diabetu v ditei ta pidlitkiv [Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents]*. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 28(3), 276-287. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.276. [in Ukrainian]

4. Walsh, P.S., Metzger, D.A., & Higushi, R. (2013). Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*, 54(3), 134-9.

5. Adnan, F. Al-Azzawie (2021). Molecular assessment of calcium-sensing receptor genepolymorphism rs1801725 in Iraqi women with osteoporosis. *Asian J. Agric. Biol*, 3, 202004252. DOI: 10.35495/ajab.2020.04.252.

6. Dehghan, M., Pourahmad-Jaktaji, R., & Farzaneh, Z. (2016). Calcitonin Receptor AluI (rs1801197) and TaqI Calcitonin Genes Polymorphism in 45-and Over 45-year-old Women and their Association with Bone Density. *Acta Inform Med*, 24(4), 239-243. DOI: 10.5455/aim.2016.24.239-243.

7. Suh, K.T., Eun, I.S., & Lee, J.S. (2010). Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 19(9), 1545-50. DOI: 10.1007/s00586-010-1385-y.

8. Urano, T., & Inoue, S. (2014). Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 452(2), 287-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

9. Kolisnyk, V.O., & Odyets, Y.V. (2023). Calcium-sensing receptor protein as a prognostic predictor of asthma formation and exacerbation in young children. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 7(135), 38-43. DOI: 10.15574/SP.2023.135.38.

Дата першого надходження рукопису до видання:
23.06.2026

Дата прийнятого до друку рукопису
після рецензування: 17.07.2026

Дата публікації: 17.08.2026