УДК 615.356-056.7:575.1-07

Генетические факторы дефицита витамина D_3 и их клиническое значение

Омарова Н.Х.[1], Солтаханов Э.М.[1], Омарова П.А.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

Цель: провести анализ имеющихся литературных данных о генетических полиморфизмах, влияющих на метаболизм витамина D_3 и его концентрацию в сыворотке крови с акцентом на последние экспериментальные и клинические данные.

Материал и методы. Проведен поиск и анализ научных работ и обзорных статей о влиянии генетических полиморфизмов в генах (GC, CYP2R1, CYP27A1, DHCR7, VDR) на метаболизм витамина D_3 и на последующую реализацию его плейотропных эффектов.

Результаты. Роль наследственных факторов в изменения сывороточных показателей витамина D_3 составляет 23-80%, наряду с такими показателями, как УФ индекс, инсоляция кожи, алиментарный путь поступления или с лекарственными средствами. В обзоре проанализированы данные о генетических полиморфизмах генов GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7, которые участвуют в метаболизме витамина D3 и их ассоциации с уровнем витамина D_3 крови и анализирована взаимосвязь дефицита витамина D_3 и генетических полиморфизмов. Само состояние гиповитаминоза D_3 повышает вероятность развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, сердечно- сосудистые заболевания, гипертонической болезни.

Заключение. Знание наследственных факторов риска низкого уровня витамина D_3 может иметь большое практическое значение для персонализации лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, ген, витамин 25(OH)D, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Омарова П.А. Генетические факторы дефицита витамина D_3 и их клиническое значение. Экологическая медицина 2019:2(1):72-78. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78.

Для корреспонденции: Омарова Наира Хабибулаевна – ассистент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, e-mail: endocrin13@mail.ru.

Genetic polymorphisms of vitamin 25(OH)D metabolism and their clinical significance

Omarova N.H.[1], Soltakhanov E.M.[1], Omarova P.A.[1]

[1]Dagestan State Medical University, Russia, Makhachkala

Objective: to analyze the available literature data on genetic polymorphisms that affect the metabolism of vitamin D3 and its concentration in blood serum, with an emphasis on the latest experimental and clinical data.

Material and methods. A search and analysis of scientific papers and review articles on the effect of genetic polymorphisms in genes (GC, CYP2R1, CYP27A1, DHCR7, VDR) on the metabolism of vitamin D3 and on the subsequent realization of its pleiotropic effects was carried out.

Results. The role of hereditary factors in changes in serum indices of vitamin D3 is 23-80%, along with indicators such as the UV index, skin insolation, nutritional route of administration, or with drugs. The review analyzed data on the genetic polymorphisms of the GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1 / DHCR7 genes, which are involved in the metabolism of vitamin D3 and their association with blood vitamin D3, and analyzed the relationship between vitamin D3 and genetic polymor-

Keywords: Genetic polymorphisms, vitamin 25 (OH)D, diabetes mellitus, cardiovascular diseases.

phisms. The very state of hypovitaminosis D3 increases the likelihood of developing diseases such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension.
Conclusion. Knowledge of hereditary risk factors for low levels of vitamin D3 can be of great practical importance for the personalization of therapeutic and preventive measures.
For citation: **Omarova N.K., Soltakhanov E.M., Omarova P.A** Genetic polymorphisms of vitamin 25(OH)D metabolism and their clinical significance. Ecological medicine 2019;1(1):72-78. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78.
For correspondence: Omarova Naira Khabibulaevna - Assistant, Department of Endocrinology, Dagestan Medical University, Russia, Makhachkala, e-mail: endocrin13@mail.ru.

В настоящее время активно изучается витамин D_3 и его роль в различных патологических процессах. Согласно последним клиническим рекомендациям Эндокринологического общества, у 40-60% населения Земли уровень обеспеченности витамином D_3 расценивается как недостаточный [1].

Витамин D_3 – холекальциферол – синтезируется в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи при активном участии 7-дегидрохолестерола в результате неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света, реакции фотолиза. Активность образования витамина D_3 прямо зависит от ультрафиолетового индекса и находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи. В эпидермисе кожи холекальциферол связывается с витамин D_3 – транспортным белком (VDBP) и 70% его из кровотока поступает в печень, а другая часть поступает в жировые клетки, где происходит образование депо витамина D_3 [2].

В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450, 25-гидроксилазы контролируемый геном (CYP3A4) холекальциферол и эргокальциферол гидроксилируются и образуется активный метаболит – 25(OH)D (25-гидроксивитамин D– кальцидиол). В результатах последних исследований по изучению плейотропных эффектов витамина D_3 показано, что в этой реакции задействованы изоферменты цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6 [3]. Более 90% витамин D_3 связан с витамин-D-связывающим белком (VDBP), который в свою очередь связан с сывороточным альбумином. У человека изучены 3 основных варианта VDBP (Gc1F, C2, и Gc1S), которые отличаются их сродством к витамину D3.

Полиморфизм вышеперечисленных вариантов отличается у лиц разных народностей и этносов. К примеру, вариант Gc1F чаще встречается у лиц с африканской родословной, выявлено преобладание высокоаффинного Gc1F фенотипа с высоким сродством, причем при гомозиготном генотипе уровень VDBP составлял лишь половину его уровня у белых, у которых преобладал вариант Gc1S. На втором этапе метаболизма при помощи транспортных белков 25(OH)D транспортируется в почки. Комплекс D_3/VDBP взаимодействует с рецепторами клеток проксимальных канальцев – мегалином и кубилином, которые реабсорбируют витамин D_3 из клубочкового фильтрата, происходит гидроксилирование D_3 с участием митохондриального фермента семейства цитохрома P450, 1a-гидроксилазы, который контролируется геном CYP27B1 и 24-гидроксилазы, при котором образуестя биологически высокоактивный метаболит D_3 – кальцитриола (1,25(OH)2D [4, 5].

Мишенями активных метаболитов витамина D_3 являются рецепторы витамина D_3 (VDR), которые находятся более чем в 38 в тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект [6, 7]. В тканях-мишенях VDR функционируют как в клеточных ядрах – в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома, так и в плазматических мембранах как модулятор экспрессии генов и активности важнейших физико-химических и биохимических процессов в организме [8].

На генном уровне активные метаболиты витамина D_3 связываются со специфическими рецепторными белками. Комплекс D_3(VDR) имеет специфичный ДНК связывающий домен. Во время взаимодействия активной формы витамина D_3 (VDR) комплекса с хроматином регуляторных областей ДНК образуется соединение VDR-ДНК, в результате чего избирательно стимулируется транскрипция ДНК. Этот процесс приводит к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции специфических белков, которые участвуют в формирование физиологического ответа [9-12].

Исследования плейотропных эффектов витамина D_3 указывают на наличие обратной корреляции между низким уровнем витамина D_3 и распространенностью сердечно-сосудистых патологий (ССП), а также развития отдельных кардиометаболических факторов риска, таких как сахарный диабет (СД), дислипидемия, гипертония и метаболический синдром [13].

Выявлено, что снижение уровня витамина D_3 уже в детском возрасте ассоциированы с высокими рисками сердечно-сосудистой патологии, в том числе с высоким артериальным давлением, снижением липопротеинов высокой плотности, повышением концентрации паратиреоидного гормона. Вышеперечисленные изменения могут потенцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте [14]. Дефицит витамина D_3 благоприятствует развитию атеросклероза, что способствует дисфункции эндотелия, образованию пенистых клеток и пролиферации гладкомышечных клеток. Антигипертензивные свойства витамина D_3 включают подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ренопротекторные эффекты, прямое воздействие на эндотелиальные клетки и метаболизм кальция, ингибирование роста клеток гладких волокон сосудов, профилактику вторичного гиперпаратиреоза и благоприятное воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска.

Витамин D_3 также воздействует на гликемический профиль, метаболизм липидов, секрецию инсулина, что позволяет полагать, наличие взаимосвязи между дефицитом витамина D_3 и метаболическим синдромом. При коррекции дефицита следует дополнительно учитывать и другие показатели, такие как уровень фосфатов, паратормона, ренина и фибробластов 23 [15]. Активный метаболит витамина D_3 – кальцитриол реализует свои эндокринные, паракринные и аутокринные биологические эффекты путем связывания с рецептором витамина D_3 – (VDR) [16, 17]. Рецепторы витамина Д расположены: эндотелиальных, клетках островков поджелудочной железы, кроветворных клетках, клетках сердечной и скелетных мышц, моноцитах, нейронах, Т-лимфоцитах, плацентарных клетках и др., что подтверждает плейотропные эффекты витамина D_3 [18].

По результатам исследования с использованием GWAS, были выделены гены, мутации в которых могут повлиять на концентрацию витамина D_3: GC (VDBP) – ген, кодирующий белок, связывающийся с витамином D3; CYP2R1 – ген, контролирующий активность микросомальных ферментов, CYP27A1 – ген, кодирующий 25-гидроксилазы митохондрий, DHCR7 – ген контролирующий активность 7 дегидрохолестеринредуктазы [19]. Геномные эффекты витамин D_3 реализуются посредством соответствующих рецепторов – ядерные рецепторы витамина D_3 (VDR), выявление полиморфизма которого влияет на реализацию биологических эффектов витамином D_3 [20, 21]. По различным оценкам роль наследственных факторов в изменения сывороточных показателей D_3 составляет от 23-80% [22-24].

В одном из мета-анализов данных 15 исследований GWAS, среди 7 33996 исследованных европейцев (США, Канада и страны Европы) и изучавших влияние мутаций 3-х генов(GC, DHCR7/NADSYN1 и CYP2R1), на уровень витамина D_3 с колебаниями достоверности (от p=4,99×10-9 до p=1,9×10-109) выявлена ассоциация значений сывороточного витамина D_3 с 18-ю однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регионах вышеуказанных генов (rs2282679, rs3755967, rs17467825, rs1155563, rs2298850, rs7041 для гена GC; rs12785878, rs7944926, rs12800438, rs3794060, rs4945008, rs4944957 для гена DHCR7/NADSYN1 и rs10741657, rs2060793, rs1993116, rs12794714, rs10500804, rs7116978 для гена CYP2R1) [25]. В другом мета-анализе данных 21 исследований, была выявлена существенная зависимость показателей циркулирующего витамина D_3 от полиморфизмов: rs4588 и rs7041 в гене GC, rs10735810 гена VDR и rs10877012 гена CYP27B1 [26].

В датском исследовании, где изучалось влияние генетических полиморфизмов на уровни в сыворотке крови витамина D_3 среди детей (n=344) и взрослых (n=414) была выявлена ассоциация уровней витамина с рядом полиморфизмов в генах CYP2R1, CYP24A1, DHCR7/NADSYN1, GC, VDR. Наибольшее количество генентических полиморфизмов было найдено в гене GC. Достоверное (p=0,01-p<0,0001) снижение концентраций витамина 25 (OH)D (на 9,1-24,4%) было выявлено у детей и взрослых, имеющих полиморфизм rs16846876 (гаплотип TT), rs12512631 (гаплотип TT), rs17467825 (гаплотип GG), rs2282679 (гап-

лотип CC), rs842999 (гаплотип CC), rs4588 (гаплотип AA), rs222020 (гаплотип CC). Похожие результаты были получены при анализе полиморфизмов и гена CYP2R1 [27].

Обследование 1605 латиноамериканских женщин установило, что два полиморфизма гена GC (rs7041 и rs2282679) и одного – гена CYP2R1 (rs2060793) имеют достоверное влияние на уровни витамина 25(OH)D. Каждый из вышеуказанных полиморфизмов влиял от 0,6-3,5% на колебания концентраций витамина 25 (OH)D [28].

Существуют данные о зависимости эффективности назначения препаратов витамина D_3 от наличия генетических полиморфизмов. У 1787 обследованных жителей США в возрасте 45-75 лет, было установлено, что повышение уровней витамина D_3 на фоне приема витамина D_3 1000 МЕ/сутки и кальция карбоната (1200 мг/сутки) зависел от полиморфизмов rs10766197 (ген CYP2R1), rs6013897 (ген CYP24A1) и rs7968585 (ген VDR) [29].

Люди, с генетическими факторами риска дефицита витамина D_3 нуждаются в приеме более высоких доз препаратов витамина. По данным проведенного исследования, среди женщин старше 70 лет, которые принимали витамин D_3 в дозе 800 МЕ/сут у которых имелись генетические факторы риска, только 50% достигали адекватного уровня витамина D_3 в сыворотке крови, тогда как среди лиц с более благоприятным генетическим фоном – в 77% случаев достигалось повышение уровня витамина D_3 ($p<0,05$) [30].

Выявлена взаимосвязь полиморфизма rs2228570, расположеного в экзоне 2 гена VDR и содержащего 2 аллеля – C и T, с уровнем витамина D_3 в крови среди европейцев (Великобритания) [31, 32]. По данным другого исследования, который был проведен в Тегеране было выявлено, что полиморфизм rs2228570 связан с дефицитом витамина D_3 у обследованных, у которых имелись заболевания сердечно-сосудистые заболевания [33]. В другом исследовании были выявлены генетические особенности у жителей российской Арктики по сравнению с европейцами. Среди населения арктического региона частота встречаемости аллеля C rs2228570 гена VDR была выше, чем у пришлого населения, и составила 71,1%, в то время как у ейропейцев частота встречаемости составляла 57,8%. Анализ результатов выявил статистически значимую связь между аллелем C полиморфизма rs2228570 гена VDR и дефицитом витамина D_3 [34]. Подобная ассоциация между наличием доминантного аллеля T и уровнем витамина D_3 была обнаружена при обследовании и других групп здоровых и больных лиц [35-39].

По результатам исследования проведенного в Юго-Восточном Китае было выявлено, что полиморфизмы в генах (GC, CYP3A4, CYP24A1 и NADSYN1/DHCR7) участвующие в метаболизме витамина D_3 имеют рованы ассоциации с уровнями витамина D_3 в сыворотке крови среди беременных женщин [40].

В еще одном исследовании генома (GWAS), среди 4501 среди европейского населения взятых из 5 когорт, были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы в генах. Результат анализа полиморфизмов 3-х генов выявил, что с уровнями 25(OH)D имели достоверные ассоциации SNP rs2282679, rs7041, rs1155563 (ген GC), rs3829251, rs1790349,11234027 (ген DHCR7/NADSYN1), rs2060793 и rs1993116 (ген CYP2R1). Явно выраженную связь с показателями 25(OH)D имел полиморфизм rs2282679 гена GC ($p=1,8\times10-49$). При всем этом, наличие его аллеля было взаимосвязано с низким уровенем витамином 25 (OH)D. Совокупность различий между средними уровнями 25(OH)D между носителями двух копий минорного аллеля (генотип CC) и остальными (генотипы AC и AA) колебалась от -6,4 до -34,4% (медиана -18,3%). При сравнении с нормальным типом (AA) гена GC, гетерозиготные лица (AC) имели почти в 2 раза более высокий риск (отношение шансов ОШ=1,83) дефицита витамина D_3 (уровень 25(OH)D <25 нмоль/л). Было выявлено, что полиморфизм rs11234027 в гене DHCR7/NADSYN1 также влияет на концентрацию D_3. Минорный гаплотип (AA) данного полиморфизма снижал показатели витамина D_3 на 7,3-24,9% (в среднем – на 9,5%). При этом, гаплотип AA rs1993116 гена CYP2R1 (частота аллеля A в популяции – 0,39) увеличивал концентрации 25(OH)D на 12,7-20,0% [30].

Было проведено исследование, среди японских детей (в возрасте до 4 лет) на наличие ассоциации дефицита витамина D_3 с наличием полиморфизмов в генах VDR(BSMI), NADSYN1 (rs10898191), GC(rs705117). По сравнению с контрольной группой, среди детей с низкими значениями в сыворотке крови D_3 в 5,6 раза чаще реги-

стрировался гаплотип BAtS гена VDR (ОШ =5,61, ДИ 95%: 1,92-16,4, p =0,0014) [41]. Было проведено обследование 1204 европейских женщин. При метаанализе исследований генома витамина D_3 были генотипированы 29 однонуклеотидных полиморфизмов в 4 генах (GC, CYP2R1, DHCR7 и CYP24A1). В качестве зависимой переменной был выбран уровень витамина D_3, далее методом пошаговой линейной регрессии были отобраны следующие независимые предикторы уровня D_3 и определен их индивидуальный вклад: употребление витамина D_3 (составил 9,5%), на окружность талии пришлось 7,6%, сезон забора крови (7,1%), значения в сыворотке крови холестерина (1,5%), длительность пребывания на солнце (1,0%), полиморфизмы rs4588 и rs2060793 соответственно генов GC и CYP2R1 (2,4%). По результату исследования было выявлено, что лицам с наследственными факторами риска дефицита витамина D_3, необходим более длительный прием препаратов и в более высоких дозировках.

Заключение

Роль наследственных факторов в изменения сывороточных показателей витамина D_3 составляет 23-80%, наряду с такими показателями, как УФ индекс, инсоляция кожи, алиментарный путь поступления или с лекарственными средствами. В обзоре проанализированы данные о генетических полиморфизмах генов GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7, которые участвуют в метаболизме витамина D3 и их ассоциации с уровнем витамина D_3 крови и анализирована взаимосвязь дефицита витамина D_3 и генетических полиморфизмов. Само состояние гиповитаминоза D_3 повышает вероятность развития таких заболеваний, как сахарный диабет 2 типа, сердечно- сосудистые заболевания, гипертонической болезни. Знание наследственных факторов риска низкого уровня витамина D_3 может иметь большое практическое значение для персонализации лечебно-профилактических мероприятий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства членов авторского коллектива.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Солтаханов Э.М.; сбор и обработка материалов – Омарова П.А.; анализ полученных данных, написание и редактирование текста – Омарова Н.Х.

Литература / References

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96(7):1911–1930.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-281.
3. Prosser, DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin *D. Trends Biochem Sci*. 2004;(29)12:664-673.
4. Carter GD, Phinney KW. Assessing Vitamin D Status:Time for a Rethink? *Clinical Chemistry* June 2014; 60(6):809-811.
5. Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger et al. Vitamin D — Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med*. 2013;369:1991-2000.
6. Спиричев ВБ. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия* 2011;90(6):113-119 [Spirichev VB. O biologicheskikh effektakh vitamina D. Pediatriia. 2011;90(6):113-119 (In Russ.)].
7. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp. Biol. Med*. 2010;9(235):1034-1045.
8. Adams JS. Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;(95):471-478.
9. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr. Opin. Gastroenterol* 2010;(26):591-595.
10. Sivri SK. Vitamin D metabolism. Calcium and vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 39(2) 243–253.
11. Zakharova IN, Korovina NA, Borovik TE, Dmitrieva YuA. Rickets and vitamin deficiencies D. A new look at the long-standing problem. Allowance for pediatriciansMoscow, 2010.96.
12. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly. Clin Endocrinol, 2005;623:265-281.
13. Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F, Florentin M, Karagiannis A. Vitamin D and cardiovascular disease: a novel agent for reducing

cardiovascular risk? CurrVascPharmacol. 2010;8(5):720-730. PMID: 20180765.
14. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):e362-70. PMID: 19661054.
15. Mozos I. and Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *BioMed Res. Int.* 2015;2015:12. DOI: 10,1155/2015/109275.109275.
16. Erdman JW, Zeisel SH. Present Knowledge in Nutrition. Wiley. 2012. 2210 p.
17. Menegaz D, Mizwicki MT, Barrientos-Duran A, et al. Vitamin D receptor (VDR) regulation of voltage-gated chloride channels by ligands preferring a VDR-alternative pocket. *Mol Endocrinol* 2011;25(8):1289–1300. DOI: 10.1210/me.2010–0442.
18. Pregnant women are vitamin D deficient. Vitamin D Wiki; 201. https://vitamindwiki.com/.
19. Arash Hossein-nezhad, Avrum Spira, Michael F. Holick. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial / Published: 2013. doi.org/10.1371/journal.pone.0058725.
20. Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И. и др. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев, 2015. 262 с. [20 Povorozniuk V V Pludovski P Balats-kaia N I i dr Defitsit i nedostatochnost vitamina D epidemiologiia diagnostika profilaktika i lechenie Kiev 2015/ 262 (In Russ.)].
21. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2010;47(4):181-195.
22. Engelman CD, Meyers KJ, Iyengar SK. et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Nutrition* 2013;143(1):17-26.
23. Hiraki LT, Major JM, Chen C. et al. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Genetic Epidemiology* 2013;37(1):92-98.
24. Nissen J, Rasmussen LB, Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *PLoS One* 2014;9(2):e89907. doi: 10.1371/journal.pone. 0089907.
25. Wang TJ, Zhang F, Richards JB. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genomewide association study. *Lancet* 2010;376(9736):180-188.
26. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010;121(1-2):471-477.
27. Nissen J, Rasmussen LB, Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults. *PLoS One* 2014;9(2):e89907. doi: 10.1371/journal.pone. 0089907.
28. Wang W, Ingles SA, Torres-Mejía G. et al. Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health Disparities Study. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2014;5(1):31-46.
29. Barry EL, Rees JR, Peacock JL. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99(10):2133-2137.
30. Engelman CD, Meyers KJ, Iyengar SK. et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Nutrition* 2013;143(1):17-26.
31. Kilic S, Silan F, Hiz MM, Isik S. et al. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2016;26(2):106–110. doi: 10.18176/jiaci.0020.
32. Gilbert R, Bonilla C, Metcalfe C, Lewis S. et al. Associations of vitamin D pathway genes with circulating 25-hydroxyvitamin-D, 1,25-dihydroxyvitamin-D, and prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2015;26:205–218.
33. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, et al. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed* Res Int. 2014;2014:304250. doi: 10.1155/ 2014/304250.
34. Батурин АК, Сорокина ЕЮ, Вржесинская ОА, Бекетова НА, Сокольников АА, Кобелькова ИВ, Кешабянц ЭЭ, Коденцова ВМ, Ма-

курина ОН, Пескова ЕВ. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики. *Вопр. питания* 2017;86(4):77–84.
35. Karpinski M, Galicka A, Milewski R, Popko J, et al. Association between vitamin D receptor polymorphism and serum vitamin D levels in children with low-energy fractures. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(1):64–71. doi: 10.1080/07315724.2016.1218803.
36. Elhoseiny S.M., Morgan D.S., Rabie A.M., Bishay S.T. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms (FokI, BsmI) and their relation to vitamin D status in pediatrics beta thalassemia major. Indian. *J Hematol Blood Transfus* 2016;32(2):228–238. doi: 10.1007/s12288-015-0552-z.
37. Coskun S, Simsek S, Camkurt MA, Cim A, et al. Association of polymorphisms in the vitamin D receptor gene and serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with autism spectrum disorder. *Gene* 2016;588(2):109–114. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.004.
38. Zheng SZ, Zhang DG, Wu H, Jiang LJ, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Hanpopulation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41(1):110–117. doi: 10.1016/j.clinre.2016.09.001.
39. Rasheed H, Hegazy RA, Gawdat HI, et al. Serum vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphism in mycosis fungoides patients: a case control study. *PLoS One* 2016; 11(6)e0158014. doi: 10.1371/journal.pone.0158014.
40. Shao B, Jiang S, Muyiduli X, Wang S, Mo M., Li M, Wang Z, Yu Y. Vitamin D pathway gene polymorphisms influenced vitamin D level among pregnant women. *Clin Nutr.* 2018;37(6A):2230-2237. doi: 10.1016/j.clnu.2017.10.024.
41. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(13):2739-2745.
42. Kitanaka S, Isojima T, Takaki M. et al. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children. *Endocrine Journal* 2012;59(11):1007-1014.

Сведения об авторах:

Омарова Наира Хабибулаевна – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» Минздрава России, Махачкала e-mail:endocrin13@mail.ru

Солтаханов Эльдар Магомедрашидович – кандидат медицинских наукдоцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, e-mail:elsolt05@mail.ru

Омарова Патимат Абдулаевна – доцент кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» Минздрава России e-mail:biolog1955@mail.ru