

А.М. Пальшина, С.Г. Пальшина, С.Л. Сафонова, В.Г. Пальшин

НА ЗАМЕТКУ КЛИНИЦИСТУ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА Д И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА Д

Аннотация. В обзорной статье представлена современная концепция метаболизма витамина Д, который является секостероидным прогормоном. Многие годы считалось, что основное действие витамина Д направлено на обеспечение кальциево-фосфорного гомеостаза. Гормонально-активный метаболит витамина Д кальцитриол 1, 25(OH)₂D оказывает плейотропный эффект, который реализуется через рецепторы витамина Д (VDR), расположенные в органах-мишенях: кости, мышцы, кишечник, почки, сердце, предстательная железа, молочные железы, поджелудочная железа, иммунная система. Ген VDR имеет высокую вариабельность полиморфных последовательностей. Из более чем 30 известных однонуклеотидных последовательностей наиболее изученными являются ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) и Cdx2 (rs11568820). В последние годы получены результаты многоцентровых, когортных исследований, в которых изучена роль полиморфизма гена VDR в развитии патологии различных органов и систем человека. Распространенность аллелей полиморфизма гена VDR имеет этнические различия.

Ключевые слова: витамин Д, метаболизм, ген рецептора витамина Д (VDR), полиморфизм гена VDR, клинические проявления

A.M. Pal'shina, S.G. Pal'shina, S.L. Safonova, V.G. Pal'shin

NOTE TO CLINICIAN: A MODERN VIEW ON VITAMIN D METABOLISM AND VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISM

Abstract. This review article presents a modern concept of vitamin D metabolism, which is a seco-steroid prohormone. For many years, it was believed that the main action of vitamin D was to provide calcium-phosphorus

ПАЛЬШИНА Аида Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». E-mail: palshinaaida@rambler.ru. К/тел.: +79142265939

PALSHINA Aida Mikhailovna – PhD, assistant professor, head of the Medical Institute department «Clinical therapy, occupational diseases and clinical pharmacology» in M.K. Ammosov NEFU, Yakutsk, Russia. E-mail: palshinaaida@rambler.ru. Tel.: +79142265939

ПАЛЬШИНА Светлана Геннадьевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории «Интенсивных методов терапии ревматических болезней» ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. E-mail: vitalana@mail.ru. К/тел.: +79197769591

PALSHINA Svetlana Gennadievna – PhD, junior research associate in the laboratory “Intensive therapy of rheumatic diseases” of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. E-mail: vitalana@mail.ru. Tel.: +79197769591

САФОНОВА Светлана Лукинична – кандидат биологических наук, заведующий УНИЛ «Медицинские технологии в гастроэнтерологии» кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». E-mail: pnul_unir@mail.ru. К/тел.: +79142289891

SAFONOVA Svetlana Lukinichna – PhD, head of the laboratory «Medical technologies in gastroenterology» in the Medical Institute department «Clinical therapy, occupational diseases and clinical pharmacology» of M.K. Ammosov NEFU, Yakutsk, Russia. E-mail: pnul_unir@mail.ru. Tel.: +79142289891

ПАЛЬШИН Виталий Геннадьевич – травматолог-ортопед ГБУ РС (Я) «РБ№ 2 – ЦЭМП». E-mail: gschliemaffairs@rambler.ru. К/тел.: +79142990823

PALSHIN Vitaly Gennadievich – orthopedic surgeon of the Republic Hospital No. 2 – Center for Emergency Medical Care, Yakutsk, Russia. E-mail: gschliemaffairs@rambler.ru. Tel.: +79142990823

homeostasis. Hormone-active metabolite of vitamin D – calcitriol $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ has a pleiotropic effect, which is realized through the vitamin D receptors (VDR), located in the target organs: bones, muscles, intestines, kidneys, heart, prostate, mammary glands, pancreas, immune system. The VDR gene has a high variability of polymorphic sequences. Of the more than 30 known single nucleotide sequences, the most studied are ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) and Cdx2 (rs11568820). In recent years, the results of multicenter, cohort studies, which investigated the role of VDR polymorphism in the development of pathology of various human organs and systems. The prevalence of VDR alleles polymorphism has ethnic differences.

Keywords: vitamin D, metabolism, vitamin D receptor gene (VDR), VDR gene polymorphism, clinical manifestations

Введение.

В 20-х годах XX в., с момента открытия витамина Д, была доказана его роль в поддержании кальциево-фосфорного гомеостаза и ремоделировании костной ткани. В настоящее время витамин Д отнесен в группу секо-стероидных прогормонов. Дефицит витамина Д проявляется поражением опорно-двигательной системы с развитием рахита, остеомаляции у взрослых и остеопороза, но также фибромиалгическим синдромом, миалгиями, артралгиями, рабдомиолизом и др. В последнее время рассматривается влияние недостаточности витамина Д на нарушения иммунной системы, развитие аутоиммунных реакций, сахарного диабета, инфекций и онкологических заболеваний, в частности, рака молочных желез, предстательной железы, колоректального рака [1-3].

Двумя основными формами витамина Д являются витамин D_2 (эргокальциферол) и витамин D_3 (холекальциферол). Витамин D_3 образуется в коже под действием ультрафиолета В с длиной волны 290-315 нм и поступает с продуктами животного происхождения, в основном рыбьим жиром, в то время как витамин D_2 – из растительной пищи. Витамины D_2 и D_3 по своей химической формуле имеют различия только в структуре боковой цепи, однако они не влияют на метаболизм, и обе формы имеют функции прогормона [1, 4].

Метаболизм витамина Д

Метаболизм витамина Д проходит по классическому и альтернативному путям. Витамин D_2 синтезируется из эргостерола под ультрафиолетовым излучением у растений, дрожжей, грибов и поступает в организм с этими продуктами. Витамин D_3 синтезируется в несколько этапов. Изначально из 7-дегидрохолестерина, который является провитамином D_3 и предшественником холестерина, под УФ-излучением (УФВ) в эпидермисе кожи образуется термонестабильный превитамин D_3 . При температуре тела он изомеризуется на мембране эпителиальных клеток кожи в течение 2-3 дней в стабильный витамин D_3 [4]. Длительное воздействие УФ В ведет к превращению превитамина D_3 в биологически неактивные люмистерол и тахистерол. Витамин D_3 , синтезированный в коже, также проходит фотоконверсию и изомеризацию в многочисленные метаболиты: супрастерол I, II и 5, 6 трансвитамины D_3 . Эти фотометаболиты предотвращают кумуляцию до токсических доз витамина D_3 в коже. Витамин D_3 связывается с витамином Д-связывающим белком (vitamin D-binding protein, VDBP) и поступает в печень, где метаболизируется витамин Д 25-гидроксилазой (CYP2R1 и CYP27A1) до кальцидиола ($25(\text{OH})\text{D}$). Последний является основной циркулирующей формой в сыворотке крови. Дальше он метаболизируется $25(\text{OH})\text{D}$ 1 α -гидроксилазой (CYP27B1), в основном в проксимальных канальцах почек до кальцитриола (1 α , 25-дигидрокси витамин Д; 1 α , $25(\text{OH})_2\text{D}$), который является самой биологически активной формой витамина Д. Кальцитриол затем попадает в кровоток, связавшись с VDBP, и поступает в органы-мишени, такие как тонкий кишечник, почки, кости, где регулирует абсорбцию, мобилизацию и реабсорбцию кальция и фосфора. Уровни кальцидиола и кальцитриола строго контролируются $25(\text{OH})\text{D}$ 24-гидроксилазой (CYP24A1), которая является инактивирующим ферментом витамина Д. Она катализирует гидроксилирование C-24 и C-23 у кальцидиола и кальцитриола [2, 5-6]. 24-гидроксилаза продуцирует биологически неактивные метаболиты витамина Д, которые экскретируются желчными кислотами в виде кальцитроевой кислоты, в то время как 23-гидроксилаза вырабатывает 1, 25-26, 23 лактоны, которые катализируются CYP24A1 [2, 4, 6]. Важность CYP24A-индуцированной инактивации кальцитриола

была доказана на нокаутированных по CYP24A1 мышах, перинатальная смертность которых составила 50 % из-за нарушения минерализации кости и гиперкальциемии. Интересно отметить, что у дважды нокаутированных мышей по CYP24A1 и рецепторам витамина Д (vitamin D receptor; VDR) данный дефект (симптоматика) не наблюдался [2, 7]. В органах-мишенях кальцитриол связывается с рецептором витамина Д, который является ядерным рецептором семейства лиганд-активирующих факторов транскрипции и индуцирует как геномную, так и негеномную регуляцию различных биологических функций [5], точный механизм которых в настоящий момент изучается. Геномный путь реализуется связыванием кальцитриола с цитозольным VDR, который способствует фосфорилированию последнего, образованию гетеродимера с ретиноидным X рецептором (retinoid-Xreceptor; RXR) с дальнейшим перемещением данного комплекса в ядро. Комплекс, состоящий из кальцитриола, рецептора витамина Д и ретиноидного X рецептора, связывается с витамин Д чувствительным элементом (vitamin D response element; VDRE) в промотерной области гена-мишени и мобилизует транскрипционные коактиваторы или корепрессоры, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию матричной РНК генов-мишеней и реализуют различные функции, включая кальциево-фосфорный метаболизм: в кишечнике усиливается синтез белка, связывающего кальций, в костях – остеокальцина, остеопонтина, щелочной фосфатазы [4].

При негеномном пути кальцитриол связывается с рецептором витамина Д, расположенным на мембране клетки, который называется 1, 25 D-мембран-ассоциированным быстро отвечающим стероид-связанным протеином (1, 25 D-MARRS). Это взаимодействие вызывает быстрые изменения в клеточных сигнальных путях, включая кальций и митоген-активированный протеинкиназный путь, через прямую взаимосвязь белков с внутриклеточными сигнальными молекулами, что приводит к реализации разных фенотипических функций: ускоряет транспортировку внеклеточного кальция в цитоплазму, высвобождает кальций из внутриклеточных депо, стимулирует обмен фосфатидилинозитола [2, 5, 6]. Наблюдается активация транспорта кальция и фосфора из тонкого кишечника в кровотоки, а также усиливается резорбтивное действие паратиреоидного гормона (ПТГ) на костную ткань через воздействие на предшественники остеокластов или через выделение цитокинов остеобластами и стромальными клетками костного мозга [1, 4].

Альтернативный путь метаболизма витамина Д происходит посредством фермента, расщепляющего боковую цепь цитохрома P450 – CYP11A1 [2], при котором образуются гидроксиметаболиты витамина Д. Одним из них является 20(OH)D, который обладает антипролиферативным, противовоспалительным действием, а также способствует дифференцировке клеток, как и кальцитриол. Кроме этого, эти метаболиты усиливают защитные механизмы от УФ-индуцированного повреждения ДНК кожи и оксидативного стресса, обладают противоопухолевыми свойствами на линии клеток [4, 5]. 20(OH)D и 20, 23(OH)D метаболиты действуют также как частичные агонисты VDR. Эти же метаболиты могут связываться с α и γ -изоформами ретиноид-связанного орфан-рецептора (ROR α и ROR γ), который относится к семейству лиганд-зависимых факторов транскрипции. ROR-рецепторы играют ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов, включая иммунные и метаболические, а также вовлечены во многие патологические механизмы канцерогенеза, развития аутоиммунных заболеваний и метаболического синдрома. В данном случае 20(OH)D и 20, 23(OH)D при взаимодействии с ROR-рецепторами оказывают ингибирующее действие на транскрипцию генов *Bmal1* и *G6Pase* [2, 5].

Механизмы регуляции витамина Д.

Синтез кальцитриола регулируется действием инактивирующего фермента CYP24A1 в почках, который зависит от фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и самого кальцитриола по типу обратной связи, а также активирующего фермента CYP27B1, катализируемого паратиреоидным гормоном (ПТГ). FGF-23 секретируется остеобластами и остеоцитами в ответ на повышение уровней фосфатов и кальцитриола [2, 4].

Также эстрогены, пролактин и соматотропный гормон (СТГ) стимулируют синтез кальцитриола. Во время роста, беременности и лактации потребность в кальции повышается, что приводит к увеличению активности 1 α -гидроксилазы.

Дефицит витамина Д возникает в результате недостаточного синтеза холекальциферола в коже, недостатка витамина в пище или нарушения его всасывания в тонкой кишке, который характеризуется гипокальциемией с активацией секреции ПТГ и развитием вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к усилению резорбции костей и снижению выведения кальция почками. В результате концентрация кальция в сыворотке крови регистрируется в пределах нормальных величин. При этом на ранних стадиях более характерна гипофосфатемия, которая обусловлена действием ПТГ и заключается в снижении канальцевой реабсорбции фосфата и увеличению его экскреции с мочой.

Полиморфизм гена рецептора витамина Д и его клиническая манифестация

При дефиците витамина Д увеличивается риск переломов, а также по некоторым источникам отмечена взаимосвязь с развитием когнитивных нарушений, деменции, онкологических и аутоиммунных заболеваний, а также инсульта и нейродегенеративных болезней [3].

Редкие мутации генов, вовлеченных в метаболизм витамина Д, могут приводить к его функциональной недостаточности, например, за развитие рахита I и II типов ответственны мутации генов, кодирующих соответственно CYP27B1 и VDR [4]. Как известно, рецепторы витамина Д обнаружены также в коже, молочных железах, гипофизе, паращитовидных и половых железах, клетках нервной системы, скелетных мышц, β -клетках поджелудочной железы, жировой ткани, легких, моноцитах и активированных лимфоцитах. Действие витамина Д, опосредованное через VDR на данные клетки, остается еще полностью не изученным. Например, плотность минерального вещества кости может зависеть от имеющегося набора аллелей в гене рецептора кальцитриола.

Ген VDR находится на коротком плече хромосомы 12 (12q13.1) и состоит из 9 экзонов и 8 интронов. Он имеет высокую вариабельность полиморфных последовательностей, которые возникают как в кодирующих, так и некодирующих частях гена, и это ведет к изменениям его функции за счет активации экспрессии гена, реже структуре белка. Метод выявления аллелей основан на полиморфизме длин рестрикционных фрагментов, полученных после обработки определенными рестриктазами. Из более чем 30 известных однонуклеотидных последовательностей (single nucleotide polymorphism, SNP), наиболее изученными являются ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) и Cdx2 (rs11568820) [1, 8].

Полиморфизм гена VDR ApaI находится в 3'-регуляторной области, в 8 интроне. У него отсутствует функциональный ответ, хотя, по данным некоторых исследований, он может влиять на стабильность матричной РНК (мРНК). Вариант BsmI также расположен в 3'-регуляторной области и ассоциирован с риском развития остеопороза у женщин в постменопаузе и ответом на антирезорбтивную терапию [9]. Ген полиморфизма VDR TaqI находится на 9 экзоне, он влияет на стабильность мРНК и биологические функции витамина Д. Эти 3 SNP находятся в неравновесном сцеплении друг с другом. FokI располагается во втором экзоне гена VDR, воздействует на транскрипционные процессы; замена Т на С при трансляции старт-кодона АТГ ведет к синтезу 2 вариантов белка: длинному (f) и короткому (F) [3, 8]. Длинный белок обладает более выраженной транскрипционной активностью; f аллель FokI больше распространена среди европеоидов и азиатов, нежели чем у африканцев [8]. По результатам одного мета-анализа, полиморфизм FokI ассоциируется с повышенным риском развития постменопаузального остеопороза в азиатской популяции, нежели среди европейцев [9]. Вариант Cdx2 лоцирован в 5-промотерной области и снижает транскрипционную активность аллеля А в гене на 70 %.

Высокий риск развития постменопаузального остеопороза у жительниц Белоруссии и Литвы наблюдается: 1) при наличии гомозиготного генотипа С/С в гене ApaI, 2) чаще выявлялся при G/G генотипе BsmI, 3) достоверно чаще обнаруживалось неравновесное сцепление генов ApaI, BsmI, TaqI с C-G-Стаплотипом [9].

Влияние полиморфизма 4 известных SNP гена VDR на риск развития рассеянного склероза (РС) различно [3]. Голландское исследование случай-контроль 212 пациентов с РС выявило у носителей короткого (F) аллеля FokI высокий уровень кальцитриола и пониженный уровень кальцидиола в сыворотке крови [10]. Аналогичные результаты были получены в сицилийском исследовании 104 пациентов с РС [11]. По одним данным, наличие f аллели способствовало

более мягкому течению РС с низкой степенью инвалидизации (по шкале EDSS (Expanded Disability Status Score) <6) [12]. Полиморфизм BsmI ассоциирован с пониженной минеральной плотностью костей и повышенным риском остеопороза у больных РС с дефицитом витамина Д [13]. AA генотип BsmI имеет протективный эффект при РС [14]. Результаты исследований и мета-анализов по полиморфизму ApaI, TaqI, Cdx-2 на РС противоречивы [3, 15, 16].

По результатам обзора Научно-консультативного комитета по вопросам питания Великобритании 2016 г., влияние приема витамина Д на риск развития онкологических заболеваний не доказано из-за небольшого числа проведенных рандомизированных контролируемых исследований [4]. Наблюдательные исследования показывают обратную корреляцию между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и риском возникновения колоректального рака. Отсутствуют убедительные доказательства взаимосвязи между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови и риском развития рака других локализаций за исключением рака кожи. Вероятность появления рака кожи выше у лиц с относительно высоким сывороточным уровнем 25(OH)D, что может быть обусловлено длительной инсоляцией.

Частота FF генотипа FokI была значительно выше у 100 пациентов-европеоидов Франции, страдающих ревматоидным артритом (РА), в сравнении с группой контроля [17]. Bb генотип BsmI связан с более благоприятным течением РА [18].

По данным мета-анализа [19] ассоциации, BsmI, TaqI, FokI, and ApaI полиморфизма гена VDR у пациентов РА и системной красной волчанкой (СКВ) были выявлены следующие закономерности: 1) FF генотип FokI значительно чаще выявлялся у европеоидов, страдающих РА (отношение шансов (OR)=1.502 (95 % CI=1.158-1.949, P=0.002); 2) распространенность BB+Bb генотипа BsmI была выше при СКВ, особенно в сочетании с поражением почек, среди азиатов (OR=3.584 (95 % CI=1.407-9.130, P=0.007 и OR=3.652 (95 % CI=1.347-9.902, P=0.011).

Результаты исследования 105 пациентов с болезнью Шегрена в Венгрии не показали различий в полиморфизме TaqI, BsmI, ApaI, and FokI гена VDR с группой контроля [20].

Kamal и соавт. [21] изучили полиморфизм ApaI, TaqI гена VDR при болезни Бехчета и склеродермии у жителей Египта и обнаружили частую встречаемость Aa генотипа ApaI у пациентов с болезнью Бехчета и низкую распространенность tt генотипа TaqI. Носители aTVDR гаплотипа имели более высокий развития болезни Бехчета в сравнении с группой контроля. Не выявлено влияние этих двух SNP на риск развития склеродермии, хотя AA генотип ApaI чаще встречался при диффузной форме заболевания.

Cusato с соавт. Оценивали полиморфизм гена VDR при криоглобулинемии, ассоциированной с вирусным гепатитом С, и обнаружили, что, во-первых, низкая вирусная нагрузка связана со следующими генотипами: AABsmI (P=0.018), CCTaqI (P=0.009) и AAApaI (P=0.004), во-вторых, аллель TFokI коррелирует со смешанной криоглобулинемией [22].

Влияние приема витамина Д, а также уровня кальцидиола в плазме на кардиоваскулярные болезни (риск развития/исходы) противоречивы: 1) по данным 2 систематических обзоров, не обнаружена связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 2) по данным одного был отмечен повышенный риск развития ССЗ при приеме витамина Д с кальцием за счет прогрессирования атеросклероза, 3) результаты проспективных исследований выявили обратную корреляцию сывороточного 25(OH)D с риском ССЗ, 4) прием витамина Д не влиял на течение артериальной гипертензии (АГ), по данным мета-анализов, включавших 46 исследований, несмотря на то, что по части наблюдательных когортных исследований была зарегистрирована обратная ассоциация между уровнем кальцидиола и АГ [4]. Группой итальянских исследователей не было выявлено корреляции между полиморфизмом FokI и BsmI гена VDR и первичной (эссенциальной) АГ и активностью ренина плазмы крови [23]. По результатам Swarna N. и соавт. [24], F аллель и генотип FFFokI определяют высокий риск развития эссенциальной АГ. Дополнительным фактором риска было курение.

В российской популяции у пациентов с АГ проведено изучение распределения генотипов FokI гена VDR, кодирующего рецептор витамина D и установлено, что у лиц с FF- и Ff-генотипами FokI гена VDR заболевание начинается в более раннем возрасте, в сравнении с пациентами, имеющими генотип ff. Для пациентов с данными генотипами характерно повышение АД в дневное время, преимущественно САД с регистрацией более высоких показателей

среднесуточного САД. Показатели «нагрузки давлением» – индекс времени САД в дневное время также выше у пациентов с этими генотипами [25].

Мета-анализ полиморфизма гена VDR (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) при сахарном диабете 1 типа (79 исследований) и 2 типа (44 исследования) выявил следующее: 1) имеется высокий риск сахарного диабета 1 типа при наличии В аллеля BsmI и диабета 2 типа – f аллеля FokI, особенно среди восточных азиатов; 2) значение полиморфизма ApaI и TaqI остается при сахарном диабете неясным [26].

Российскими исследователями проведено изучение полиморфизма FokI гена VDR и уровнем кальцидиола крови у жителей Арктического региона на примере Ямало-Ненецкого автономного округа. Дефицит кальцидиола (<20 нг/мл) выявлен у 38, 2 % всех обследованных. Анализ результатов генотипирования выявил статистически значимую связь между аллелем С полиморфизма rs2228570 гена VDR, дефицитом витамина Д и этническими группами населения: 1) встречаемость аллеля С rs2228570 гена VDR была выше у коренного населения, чем у пришлого населения, и составила 71, 1 %, в то время как в европейской части России была 57, 8 %; 2) у коренных жителей – носителей генотипа СС и СТ уровень витамина Д был статистически значимо ниже, чем у носителей ТТ-генотипа [27].

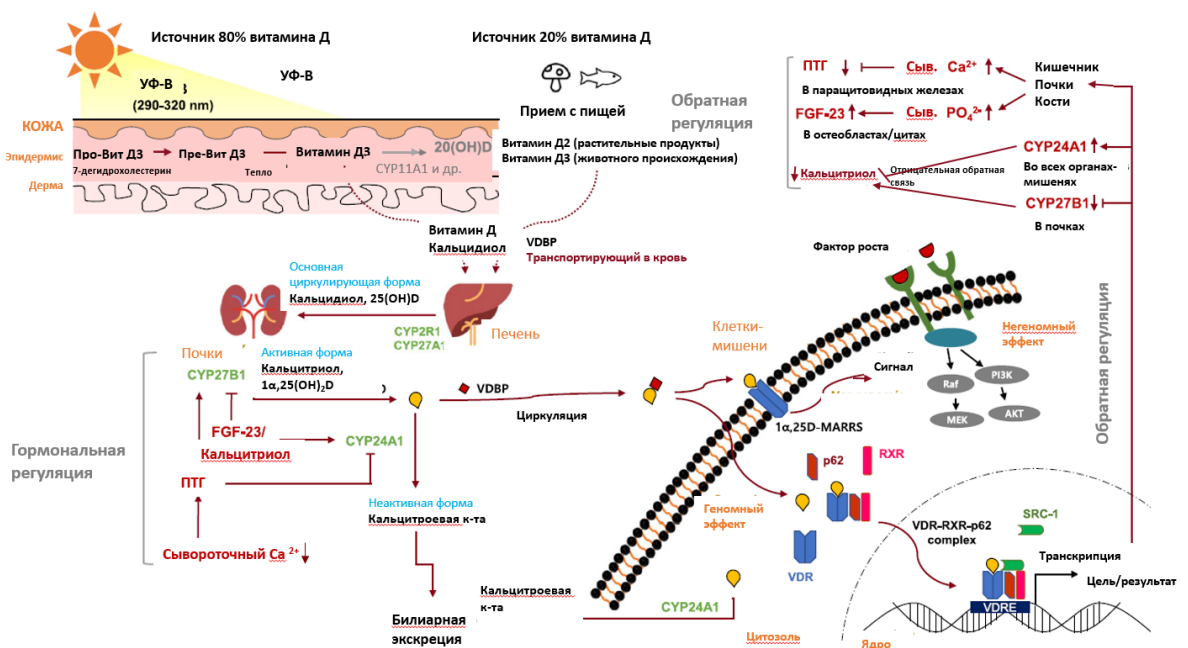


Рис. 1. Схема метаболизма и регуляции витамина Д (рисунок взят из статьи JeonSM и соавт. [2]).

Литература

1. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга 6 / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Исельбахера, Дж. Уилсона, Дж. Мартина, Д. Каспера, С. Хаузера и Д. Лонга в 7 томах. Пер. с англ. – М.: Практика; Мак-Гроу; Хилл (совм.издание), 2005. – С. 2690-2701.
2. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 50, № 4 (20). – Pp. 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
3. Elkama A., Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis // *Arhiv za higijenu, radnu i okološku higijenu*. – 2018. – Vol. 69, № 1. Pp. 25-31. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3065.
4. Vitamin D and health report. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D. Public Health England. – 2016. – P. 289
5. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2018. – Vol. 72, № 2. – Pp. 87-95. doi: 10.1159/000486536.

6. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chemistry & Biology*. – 2014. Vol. 21, № 3. – Pp.319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
7. St-Arnaud R. et al. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24, 25-dihydroxyvitamin D // *Endocrinology*. –2000. –Vol.141, № 7. – Pp. 2658-66. doi: 10.1210/endo.141.7.7579
8. Uitterlinden AG et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004. – Vol.338, № 2. – Pp. 143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
9. 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. – Vol.5, № 9. –P. 305. doi: 10.3389/fendo.2018.00305.
10. Smolders J. et al. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis // *Journal of Neuroimmunology*. – 2009. – Vol.207. – Pp. 117-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.011
11. Agnello L. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D in a group of Sicilian multiple sclerosis patients // *Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 37. – Pp. 2617. doi: 10.1007/s10072-015-2401-0
12. Mamutse G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with reduced disability in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. –2008. Vol.14. – Pp. 1280-3. doi: 10.1177/1352458508094643
13. Sioka C. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in northwest Greece // *Journal of Negative Results in BioMedicine*. –2011. – Vol. 10. – P. 3. doi: 10.1186/1477-5751-10-3
14. Čierny D. et al. ApaI, BsmI and TaqI VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks // *Neurological Research*. – 2016. – Vol.38. – Pp. 678-84. doi: 10.1080/01616412.2016.1200287
15. Tizaoui K. et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies // *Cellular & Molecular Immunology*. –2015. – Vol.12. – Pp.243-52. doi: 10.1038/cmi.2014.47
16. Huang J, Xie ZF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of casecontrol studies // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. Vol. 313. – Pp. 79-85. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.024
17. Maalej A. et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population // *Genes & Immunity*. – 2005. Vol. 6, № 8. – Pp.707-11. doi: 10.1038/sj.gene.6364260.
18. Gómez-Vaquero C. et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity // *Journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34, № 9. – Pp.1823-6.
19. 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. – Vol. 38, № 6. – Pp.3643-51. doi: 10.1007/s11033-010-0477-4.
20. Zilahi E. et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms / haplotypes in Sjögren's syndrome // *Clinical Rheumatology*. – 2015. – Vol.34, № 2. – Pp.247-53. doi: 10.1007/s10067-014-2639-6.
21. Kamal A. et al. Association of VDR ApaI and TaqI Gene Polymorphisms with the Risk of Scleroderma and Behçet's Disease // *Immunological Investigations*. – 2016. – Vol. 45, № 6. – Pp. 531-42. doi: 10.1080/08820139.2016.1180302.
22. Cusato J. et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms as predictors of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2016. – Vol.26, № 6. – Pp. 307-10. doi: 10.1097/FPC.0000000000000223
23. Cottone S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals // *Journal of Human Hypertension*. – 2015. – Vol.29, № 8. – Pp. 483-7. doi: 10.1038/jhh.2014.113. Epub 2014 Dec 11. DOI: 10.1038/jhh.2014.113
24. Swapna N. et al. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension // *Indian Journal of Human Genetics*. – 2011. – Vol.17, № 3. – Pp. 201-6. doi: 10.4103/0971-6866.92104
25. Ших, Е.В., Милотова, Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии / Е.В. Ших, Н.М. Милотова // *Биомедицина*. – 2009. – № 1. – С. 55-67.
30. Wang Q. et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus // *Molecular Biology Reports*. – 2012. – Vol.39, № 10. – Pp. 9405-14. doi: 10.1007/s11033-012-1805-7

31. Батурин, А.К. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена VDR с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики / А.К. Батурин и соавт. // Вопросы питания. – 2017.– Т. 86. – № 4. – С. 77-84.

References

1. Vnutrennie bolezni po TinsliR. Harrisonu. Kniga 6. Pod redakciej EH. Fauchi, YU. Braunval'da, K. Issel'bahera, Dzh. Uilsona, Dzh. Martina, D. Kaspera, S. Hauzerai D. Longa v 7 tomah. Per. s angl. – M; Praktika – Mak-Grou – Hill (sovm.izdanie), 2005. –S. 2690-2701.
2. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer // *Experimental & Molecular Medicine*.– 2018. – Vol. 50, № 4(20). – Pp. 1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
3. Elkama A., Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis // *Arhivzahigijenuradaitoksikologiju*. – 2018. –Vol. 69, № 1. Pp. 25-31. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3065.
4. Vitamin D and health report. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D. Public Health England. – 2016. P.289
5. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2018. – Vol.72, № 2. – Pp. 87-95. doi: 10.1159/000486536.
6. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chemistry & Biology*. – 2014. Vol. 21, № 3. – Pp.319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
7. St-Arnaud R. et al. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24, 25-dihydroxyvitamin D // *Endocrinology*. – 2000. –Vol.141, № 7. – Pp. 2658-66. doi: 10.1210/endo.141.7.7579
8. Uitterlinden AG et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004. – Vol.338, № 2. – Pp. 143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
9. 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. – Vol.5, № 9. –P. 305. doi: 10.3389/fendo.2018.00305.
10. Smolders J. et al. Fok-I vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and vitamin D metabolism in multiple sclerosis // *Journal of Neuroimmunology*. – 2009. – Vol.207. – Pp. 117-21. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.011
11. Agnello L. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D in a group of Sicilian multiple sclerosis patients // *Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 37. Pp. 2617. doi: 10.1007/s10072-015-2401-0
12. Mamutse G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with reduced disability in multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. -2008. Vol.14. – Pp. 1280-3. doi: 10.1177/1352458508094643
13. Sioka C. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in northwest Greece// *Journal of Negative Results in BioMedicine*. – 2011. – Vol. 10. – P. 3. doi: 10.1186/1477-5751-10-3
14. Čierny D. et al. ApaI, BsmI and TaqI VDR gene polymorphisms in association with multiple sclerosis in Slovaks// *Neurological Research*. – 2016. – Vol.38. – Pp. 678-84. doi: 10.1080/01616412.2016.1200287
15. Tizaoui K. et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies// *Cellular & Molecular Immunology*. -2015. – Vol.12. – Pp.243-52. doi: 10.1038/cmi.2014.47
16. Huang J, Xie ZF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case control studies// *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. Vol. 313. – Pp. 79-85. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.024
17. Maalej A. et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population// *Genes & Immunity*. – 2005. Vol. 6, № 8. – Pp.707-11. doi: 10.1038/sj.gene.6364260.
18. Gómez-Vaquero C. et al. Influence of the BsmI polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity// *Journal of Rheumatology*. – 2007. – Vol. 34, № 9. – Pp.1823-6.
19. 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. – Vol. 38, № 6. – Pp.3643-51. doi: 10.1007/s11033-010-0477-4.
20. Zilahi E. et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms/haplotypes in Sjögren's syndrome // *Clinical Rheumatology*. – 2015. – Vol.34, № 2. – Pp.247-53. doi: 10.1007/s10067-014-2639-6.

21. Kamal A. et al. Association of VDR ApaI and TaqI Gene Polymorphisms with the Risk of Scleroderma and Behçet's Disease // *Immunological Investigations*. – 2016. – Vol. 45, № 6. – Pp. 531-42. doi: 10.1080/08820139.2016.1180302.
22. Cusato J. et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms as predictors of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2016. – Vol.26, № 6. – Pp. 307-10. doi: 10.1097/FPC.0000000000000223
23. Cottone S. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and plasma renin activity in essential hypertensive individuals// *Journal of Human Hypertension*. – 2015. – Vol.29, № 8. – Pp. 483-7. doi: 10.1038/jhh.2014.113. Epub 2014 Dec 11. DOI: 10.1038/jhh.2014.113
24. Swapna N. et al. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension // *Indian Journal of Human Genetics*. – 2011. – Vol.17, № 3. – Pp. 201-6. doi: 10.4103/0971-6866.92104
25. Shih E.V., Milotova N.M. Rol' polimorfizma gena VDR, kodiruyushchego receptor vitamina D, v patogeneze arterial'noj gipertonii // *Biomedicina*. – 2009. – № 1. – S. 55-67
26. Wang Q. et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, ApaI, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus // *Molecular Biology Reports*. – 2012. – Vol.39, № 10. – Pp. 9405-14. doi: 10.1007/s11033-012-1805-7
27. Baturin A.K. isoavt. Izuchenie svyazi geneticheskogo polimorfizma rs2228570 gena VDR s obespechennost'yu vitaminom D u zhitel'ev rossijskoj Arktiki // *Voprosy pitaniya*. Tom 86. – № 4. 2017. – S. 77-84.