

**Для корреспонденции**

Сорокина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (495) 698-53-64  
 E-mail: sorokina@ion.ru

Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Кобелькова И.В., Кешабянц Э.Э., Коденцова В.М., Макурина О.Н., Пескова Е.В.

## Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена *VDR* с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики

The study of the association between rs2228570 polymorphism of *VDR* gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic

Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Sokolnikov A.A., Kobelkova I.V., Keshabyats E.E., Kodentsova V.M., Makurina O.N., Peskova E.V.

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва  
 Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

*Генетический фактор играет существенную роль в развитии состояния дефицита пищевых веществ, в том числе и витаминов. В настоящее время установлена связь ряда генетических полиморфизмов с уровнем обеспеченности витамином D населения в разных регионах мира. Целью настоящей работы стало изучение обеспеченности витамином D населения Ямало-Ненецкого автономного округа РФ в зависимости от полиморфизма rs2228570 (FokI) гена VDR. Группа обследования включала 172 человека, среди них 133 женщины и 39 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет. Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMap-зондов, комплементарных полиморфным участкам дезоксирибонуклеиновой кислоты. Концентрацию 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Сниженный уровень 25(OH)D в крови (<20 нг/мл), свидетельствующий о выраженном дефиците витамина D, выявлен у 38,2% всех обследованных, причем в крови пришлого населения региона он был статистически значимо ниже, чем у коренного населения. Результаты генотипирования показали наличие генетических особенностей у жителей Арктической зоны по сравнению с жителями европейской части РФ. У коренного населения этого региона частота встречаемости аллеля C rs2228570 гена VDR была выше, чем у пришлого: 71,1 против 50,0%, в то время как в европейской части России она составляет 57,8%. Содержание витамина D в крови всех обследованных – носителей аллеля C в гомозиготном состоянии было статистически значимо ниже, чем у носителей генотипа TT, а дефицит выявлялся в 2,3 раза чаще (48,4 против 21,1%,  $p < 0,05$ ). В группе коренного населения региона у носителей генотипа CC и CT уровень витамина D был статистически значимо ниже, чем у носителей TT-генотипа. Частота выявления*

**Для цитирования:** Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Кобелькова И.В., Кешабянц Э.Э., Коденцова В.М., Макурина О.Н., Пескова Е.В. Изучение связи генетического полиморфизма rs2228570 гена *VDR* с обеспеченностью витамином D у жителей российской Арктики // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 4. С. 77–84.

**Статья поступила в редакцию** 10.02.2017. **Принята в печать** 30.06.2017.

**For citation:** Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Sokolnikov A.A., Kobelkova I.V., Keshabyats E.E., Kodentsova V.M., Makurina O.N., Peskova E.V. The study of the association between rs2228570 polymorphism of *VDR* gene and vitamin D blood serum concentration in the inhabitants of the Russian Arctic. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (4): 77–84. (in Russian)

**Received** 10.02.2017. **Accepted for publication** 30.06.2017.

дефицита этого витамина у гомозиготных носителей аллеля С (45,5%) была в 5,5 раза выше, чем среди носителей ТТ-генотипа ( $p < 0,01$ ), и в 1,6 раза выше, чем у носителей генотипа СТ ( $p > 0,05$ ). Таким образом, выявлена статистически значимая связь между наличием аллеля С полиморфизма rs2228570 гена VDR и дефицитом витамина D.

**Ключевые слова:** витамин D, сыворотка крови, ген рецептора витамина D (VDR), генетический полиморфизм rs2228570 (FokI), Арктическая зона, Ямало-Ненецкий автономный округ

*Genetic factor plays a significant role in nutrient deficiency development, including vitamins, by present time the association between several genetic polymorphisms and vitamin deficiency in the different regions of the world has been established. The aim of this study was to evaluate the possible association between VDR FokI polymorphism and vitamin D sufficiency in the population of the Yamal-Nenets Autonomous District of the Russian Federation. The group of participants included 172 people, among them 133 women and 39 men aged 20 to 75 years old. Genomic DNA was extracted from blood and genotyped for the single nucleotide polymorphism (SNP) of FokI T/C: (rs2228570) using allele-specific amplification, results were detected in real time using TaqMan-probes complementary DNA polymorphic sites. The concentration of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured by ELISA. The decreased level of 25(OH)D in blood serum ( $< 20$  ng/ml) occurred in 38.2% of the population surveyed, and 25(OH)D blood level in the alien population of the region was significantly lower than that in the indigenous population. Genetic peculiarities of the inhabitants of the Arctic zone were identified by comparison with the inhabitants of the European part of the Russian Federation. Allele C frequency of VDR rs2228570 polymorphism in the alien population was 71.1%, higher than in indigenous population (50.0%) while in the inhabitants of the European part of Russia it was 57.8%. Vitamin D blood level was statistically significantly lower in all homozygous C allele carriers than in genotype TT carriers, and vitamin D deficit frequency was 2.3 fold higher (48.4 vs. 21.1%,  $p < 0.05$ ). In the group of indigenous people of this region vitamin D levels in carriers of CC and CT genotype were also significantly lower than that of TT genotype carriers. The incidence of vitamin D deficiency in homozygous carriers of the allele C (45.5%) was 5.5 fold higher than among TT genotype carriers ( $p < 0.01$ ), and 1.6 fold higher than that in CT genotype carriers ( $p > 0.05$ ). Thus, the association between C allele presence of rs2228570 polymorphism of VDR gene and a deficiency of vitamin D (reduced levels of 25 (OH)D in blood serum) has been revealed.*

**Keywords:** vitamin D, blood serum, vitamin D receptor (VDR) gene, genetic polymorphism rs2228570 (FokI), Russian Arctic, Yamal-Nenets Autonomous District

Внедрение геномных и постгеномных исследований в практику здравоохранения показало, что значительную роль в развитии состояния дефицита пищевых веществ, в том числе витаминов, может играть генетический фактор, в частности носительство генетических полиморфизмов. Так, биологические эффекты витамина D осуществляются через взаимодействие со специфическим рецептором, который кодируется геном рецептора витамина D, официальный символ VDR, местоположение 12q13.11. Активированная витамином молекула этого рецептора взаимодействует с активаторами и репрессорами, оказывая комплексное воздействие на процессы транскрипции генома. Белки, транскрипция которых модулируется рецептором, вовлечены в процессы всасывания кальция и фосфора в кишечнике, транспорт кальция в костную ткань, иммуномодуляцию и другие процессы [1, 2].

В настоящее время выявлен целый ряд генетических полиморфизмов гена VDR, которые ассоцииро-

ваны с уровнем в крови 25-гидроксиколекальциферола [25(OH)D], а также с различными метаболическими нарушениями. Характер и степень ассоциаций, частота встречаемости аллелей риска генетических полиморфизмов в значительной степени ассоциированы с расово-этническим происхождением обследуемых.

Полиморфизм rs2228570 расположен в экзоне 2 стартового кодона гена VDR, содержит 2 аллеля – С и Т [3]. Изучение связи этого полиморфизма с обеспеченностью витамином D привело к неоднозначным результатам. Так, выявлена его связь с уровнем 25(OH)D в крови в европейских популяциях (Великобритания) [4]. В клинике медицинского университета Тегерана показано, что этот полиморфизм связан с дефицитом витамина D у обследуемых лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. В то же время в группе канадских жителей не выявлено связи полиморфизма rs2228570 гена VDR с уровнем 25(OH)D в крови [6]. В ряде работ показана связь полиморфизма со снижением минеральной плотности костной ткани [7]. Обсле-

дование населения азиатского происхождения выявило ассоциацию этого полиморфизма с риском развития сахарного диабета 1 типа [8].

**Цель** настоящей работы – изучение обеспеченности витамином D населения Ямало-Ненецкого автономного округа РФ в зависимости от полиморфизма rs2228570 (FokI) гена *VDR*.

## Материал и методы

Генотипирование было проведено у 172 человек, проживающих на территории Арктической зоны РФ (Ямало-Ненецкий автономный округ), среди них 133 женщины и 39 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет. Коренное население Арктической зоны среди обследованных составило 81%.

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из Buccal epithelial cells стандартным методом, с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, затем ее сорбировали на покрытые силикагелем магнитные частицы, осуществляли отмывку спиртом и на конечном этапе элюцию в буферный раствор. ДНК выделяли с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ) на автоматической станции ерMotion 5075 («Eppendorf», Германия). Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК, с использованием реагентов («Синтол», Россия). Для проведения амплификации использовали амплификатор «CFX96 Real Time System» («Bio-Rad», США).

Обеспеченность витаминами оценивали по их уровню в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены. Концентрацию витамина А (ретинола) определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [9], витамина В<sub>2</sub> (рибофлавина) – флуориметрически с использованием рибофлавинсвязывающего апобелка [10], 25-гидроксивитамина D 25(OH)D – иммуноферментным методом с использованием наборов «25-Hydroxy Vitamin D EIA» («Immunodiagnostic Systems Ltd», Великобритания).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона  $\chi^2$  проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия), <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa2.pl>.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования полиморфизма rs2228570 гена *VDR* у обследуемых, проживающих в Арктической зоне РФ (Ямало-Ненецкий автономный округ), показали,

что частота встречаемости аллеля С в 2 раза превышает частоту выявления аллеля Т, при этом генотип СС был выявлен почти у половины обследованных, СТ – чуть более чем у 1/3, а генотип ТТ – у каждого 7-го обследованного (табл. 1). При оценке распределения генотипов и частоты аллелей этого полиморфизма по гендерному признаку была выявлена более высокая частота встречаемости (на 11,3%) минорного аллеля (Т) у женщин, однако эта разница не достигала уровня статистической значимости: OR=1,72; CI (0,97–3,06) при  $p=0,06$ .

Анализ результатов генотипирования отдельно коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа выявил статистически значимые различия. Частота встречаемости минорного аллеля (Т) была на 21,1% выше у пришлого населения этого региона по сравнению с частотой у коренных жителей: OR=2,46; CI (1,44–4,18) при  $p=0,0007$ . Эти данные подтверждают вывод о зависимости частоты встречаемости полиморфных вариантов гена *VDR* от этнической принадлежности обследуемых и региона проживания.

Частота встречаемости аллеля С в группе пришлого населения (50,0%) согласуется с данными, полученными ранее у русского населения Европейской части РФ, где она составила 57,8%, в Республике Коми – 52,3%, в европейских популяциях – 52,5% [11, 12]. При обследовании африканского и азиатского населения выявлена более высокая частота встречаемости аллеля С: 83,3 и 64,6% соответственно. В отдельных странах частота встречаемости аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* составила 68,5 (Великобритания), 66,5 (Франция), 68,5 (Япония), 77,0% (Индия), что несколько превышает этот показатель в Российской Федерации и европейской популяции в целом [13]. У коренного населения Ямало-Ненецкого автономного округа частота встречаемости аллеля С близка к аналогичному показателю в Японии и Индии и составляет 71,1% (см. табл. 1).

Результаты определения витамина D показали, что сниженный уровень 25(OH)D в крови (<20 нг/мл) имел место у 35,2% всех обследованных жителей Ямало-Ненецкого автономного округа. Причем уровень в крови у пришлого населения региона был статистически значимо ниже, чем у коренного населения (табл. 2). Концентрация ретинола в сыворотке крови женщин была ниже соответствующего показателя у мужчин, у коренного населения ниже, чем у пришлого.

В ходе дальнейших исследований была проведена оценка связи полиморфизма rs2228570 гена *VDR* с обеспеченностью витамином D у обследуемых изучаемого региона Арктической зоны РФ по типу «случай–контроль». Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я – с уровнем в сыворотке крови 25(OH)D <20 нг/мл (дефицит витамина D – случай) и группа с содержанием 25(OH)D ≥20 нг/л (контроль). Во второй серии исследований такое же деление обследуемых было проведено в группах, состоящих только из коренных жителей и только из пришлого населения. Анализ результатов

генотипирования выявил статистически значимую связь между дефицитом витамина D и наличием аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* у всех обследованных, а также отдельно у коренного населения (табл. 3). В то же время для пришлого населения этого региона выявленная положительная ассоциация дефицита витамина D с аллелем С не достигла статистически достоверной значимости OR=1,97; CI (0,62–6,23) при  $p=0,24$ .

Определение уровня витамина D в зависимости от генотипа полиморфизма rs2228570 гена *VDR* подтвердило ассоциацию аллеля С с дефицитом витамина D. Содержание витамина D в крови всех обследованных носителей аллеля С в гомозиготном состоянии было статистически значимо ниже, чем у носителей генотипа ТТ (табл. 4), а дефицит выявлялся в 2,3 раза чаще (48,4 против 21,1%,  $p<0,05$ ). На рисунке представлено распределение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от генотипа. Если у половины обследованных – носителей генотипа СС уровень в крови не превышал 20 нг/мл, то у носителей генотипа ТТ медиана соста-

вила 30,6 нг/мл. Носители гетерозиготного генотипа по концентрации этого витамина заняли промежуточное положение ( $Me=24,2$  нг/мл).

В силу недостаточного количества мужчин – носителей генотипа ТТ выявить зависимость уровня витамина D от генотипа не удалось, а у женщин снижение показателя обеспеченности холекальциферолом не достигало уровня статистической значимости (см. табл. 4). Дефицит витамина D у женщин – носителей генотипа СС выявлялся в 2,0 раза чаще (42,9 против 21,1%,  $p<0,05$ ).

В группе коренного населения региона у носителей генотипов СС и СТ уровень витамина D был статистически значимо ниже, чем у носителей ТТ-генотипа. Частота выявления дефицита этого витамина у гомозиготных носителей аллеля С (45,5%) была в 5,5 раза выше, чем среди носителей ТТ-генотипа ( $p<0,01$ ), и в 1,6 раза выше, чем у носителей генотипа СТ ( $p>0,05$ ), что также подтверждает связь аллеля С со сниженным уровнем 25(OH)D в крови у коренного населения. В то же время в силу небольшого количества обследованных лиц,

**Таблица 1.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs2228570 гена *VDR* у обследованных Ямало-Ненецкого автономного округа РФ

Группа обследованных	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		OR (95% CI) $p$ для аллеля Т
	СС	СТ	ТТ	С	Т	
Все обследованные	83 (48,3)	64 (37,2)	25 (14,5)	66,8	33,2	–
Мужчины	22 (56,4)	15 (38,5)	2 (5,1)	75,6	24,4	1,72 (0,97–3,06) $p=0,06$
Женщины	61 (45,9)	49 (36,8)	23 (17,3)	64,3	35,7	
Коренное население	71 (52,6)	50 (37,0)	14 (10,4)	71,1	28,9	2,46 (1,44–4,18) $p=0,0007$
Пришлого население	11 (30,6)	14 (38,8)	11 (30,6)	50	50	

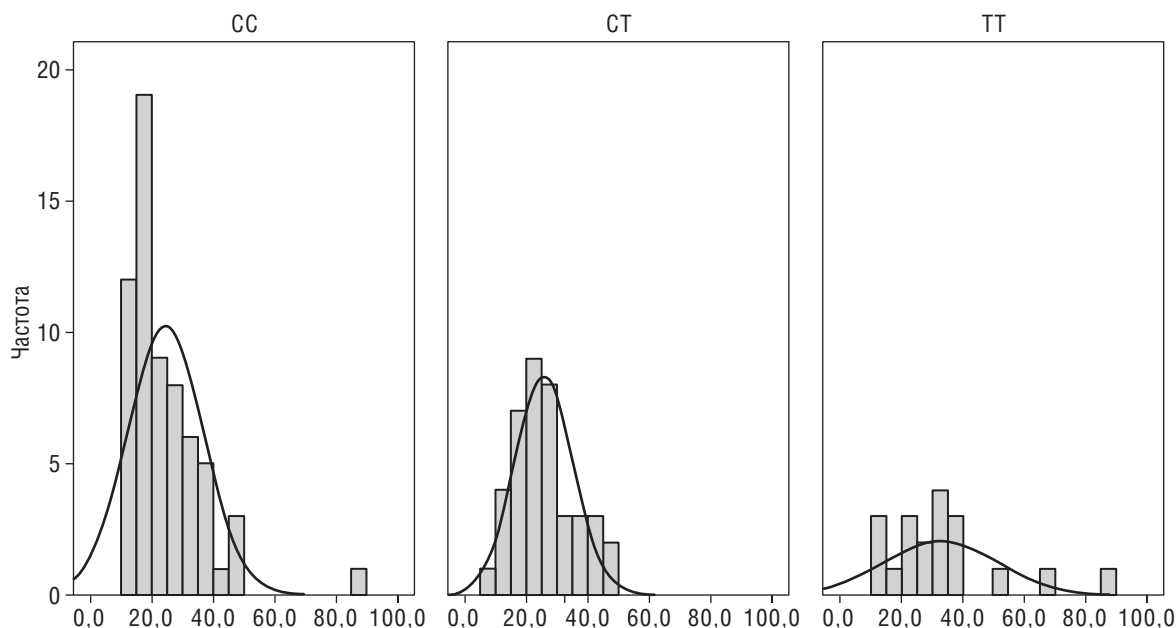
**Таблица 2.** Концентрация витаминов в сыворотке крови обследованных

Группа обследованных	25(OH)D, нг/мл	Рибофлавин, нг/мл	Ретинол, мкг/дл
Все обследованные	26,0±1,2	8,3±0,6	38,8±1,0
Мужчины	23,1±2,6	7,6±1,2	43,5±2,4
Женщины	26,8±1,3	8,5±0,7	37,6±1,0*
Коренное население	27,3±1,4	8,3±0,7	37,5±1,0
Пришлого население	21,0±1,8*	8,2±1,2	44,3±2,6**

*Примечание.* Статистически значимое различие между показателями мужчин и женщин, коренного и пришлого населения: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,001$ .

**Таблица 3.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs2228570 гена *VDR* у обследованных Ямало-Ненецкого автономного округа РФ в зависимости от обеспеченности витамином D

Содержание 25(OH)D, нг/мл	Распределение генотипов, %			Частота аллелей, %		OR (95% CI), <i>p</i> для аллеля С
	СС	СТ	ТТ	С	Т	
Все обследованные						
<20	30 (66,7)	11 (24,4)	4 (8,9)	78,8	21,2	2,32 1,27–4,23 <i>p</i> =0,005
≥20	33 (42,8)	29 (37,7)	15 (19,5)	61,8	38,2	
Коренные жители						
<20	24 (72,8)	8 (24,2)	1 (3,0)	84,8	15,2	3,1 1,43–6,57 <i>p</i> =0,003
≥20	30 (46,2)	24 (36,9)	11 (16,9)	64,6	35,4	
Пришловое население						
<20	6 (50,0)	3 (25,0)	3 (25,0)	62,5	37,5	1,97 0,62–6,23 <i>p</i> =0,24
≥20	3 (25,0)	5 (41,7)	4 (33,3)	45,8	54,2	



Распределение концентраций 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от генотипа полиморфизма rs2228570 гена *VDR*

**Таблица 4.** Содержание витаминов в сыворотке крови обследуемых в зависимости от генотипа полиморфизма rs2228570 гена *VDR*

Концентрация	Генотип		
	СС	СТ	ТТ
<i>Все обследованные</i>			
25(OH)D, нг/мл	24,4±1,6*	25,6±1,5	32,9±4,2
Рибофлавин, нг/мл	9,2±1,1	7,6±0,7	7,3±1,3
Ретинол, мкг/дл	37,9±1,3	40,4±1,5	38,2±3,3
<i>Мужчины</i>			
25(OH)D, нг/мл	19,8±2,2	24,1±3,3	–
Рибофлавин, нг/мл	8,2±1,8	5,8±1,5	–
Ретинол, мкг/дл	43,2±3,6	45,8±3,6	–
<i>Женщины</i>			
25(OH)D, нг/мл	25,7±1,8	25,6±1,5	32,9±4,2
Рибофлавин, нг/мл	9,5±1,3	7,6±0,7	7,3±1,3
Ретинол, мкг/дл	36,1±1,2	40,4±1,5	38,2±3,3
<i>Коренное население</i>			
25(OH)D, нг/мл	25,4±1,8**	25,7±1,6*	39,8±5,7
Рибофлавин, нг/мл	9,0±1,2	7,9±0,9	6,6±1,1
Ретинол, мкг/дл	36,9±1,3	39,4±1,7	34,3±3,5
<i>Пришлое население</i>			
25(OH)D, нг/мл	17,7±1,6	24,9±4,2	20,6±3,1
Рибофлавин, нг/мл	9,9±2,0	6,4±1,1	8,7±3,4
Ретинол, мкг/дл	43,0±4,2	44,5±3,2	46,1±7,0

Примечание. Статистически значимые отличия от показателя носителей генотипа ТТ: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

у пришлое население уровень витамина D у носителей аллеля С как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии статистически достоверно не отличался от показателя у носителей генотипа ТТ (см. табл. 4).

Необходимым условием осуществления витамином D своих функций является адекватная обеспечен-

ность организма человека всеми витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D. Аскорбиновая кислота участвует в процессе гидроксилирования витамина D с образованием 25(OH)D, коферментные формы витамина B<sub>2</sub> входят в состав активного центра флавопротеиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксилирование витамина D при его превращении в гормонально активную форму 1,25(OH)<sub>2</sub>D [14]. Этот активный метаболит витамина D взаимодействует с ядерным рецептором витамина D, который связывает X-рецептор ретиноевой кислоты с образованием гетеродимерного комплекса, который присоединяется к специфическим последовательностям нуклеотидов в ДНК. После связывания к этому комплексу присоединяются различные транскрипционные факторы, что приводит к повышению или к понижению генной активности [15].

В связи с этим у обследованных был определен уровень ретинола и рибофлавина в сыворотке крови. Ассоциации концентрации этих витаминов с носительством генотипа полиморфизма rs2228570 гена *VDR* не выявлено (см. табл. 4). В отличие от других регионов сниженный уровень витамина А у населения Арктической зоны обнаруживался гораздо чаще – у 19,9% против обычно выявляемого у 0–8% [15–19]. Дефицит витамина B<sub>2</sub> выявлялся у 33,3% лиц. Примерно такая же обеспеченность витамином B<sub>2</sub> характерна для других регионов страны [15–19].

## Заключение

Результаты определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови показали недостаточную обеспеченность этим

витамином населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Выраженный дефицит витамина D [уровень 25(OH)D в крови <20 нг/мл] выявлен у 38,2% обследованных жителей.

Результаты генотипирования показали наличие генетических особенностей у жителей этого региона РФ по сравнению с жителями Европейской части. У коренного населения этого региона частота встречаемости аллеля C rs2228570 гена *VDR* была выше,

чем у пришлого населения, и составила 71,1%, в то время как в европейской части России она составляет 57,8%.

Анализ результатов генотипирования выявил статистически значимую связь между аллелем C полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и дефицитом витамина D. Аналогичная ассоциация между наличием доминантного аллеля T и уровнем витамина D была обнаружена при обследовании других групп здоровых и больных лиц [20–24].

## Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

*Батурин Александр Константинович* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Оптимальное питание»

E-mail: baturin@ion.ru

*Сорокина Елена Юрьевна* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: sorokina@ion.ru

*Вржесинская Оксана Александровна* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

*Бекетова Нина Алексеевна* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: beketova@ion.ru

*Сокольников Андрей Арнольдович* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии

E-mail: sa221260@yandex.ru

*Коденцова Вера Митрофановна* – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ

E-mail: kodentsova@ion.ru

*Кобелькова Ирина Витальевна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии

E-mail: kobelkova@ion.ru

*Кешабянц Эвелина Эдуардовна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: cvk1410@mail.ru

*Макурина Ольга Николаевна* – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: macurina@ion.ru

*Пескова Елена Васильевна* – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: peskova@ion.ru

## Литература

1. Arai H. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women // *J. Bone Miner. Res.* 1997. Vol. 12. P. 915–921.
2. Haussler M.R., Jurutka P.W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ vitamin D(3): Genomic and non-genomic mechanisms // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 25, N 4. P. 543–559.
3. Kilic S., Silan F., Hiz M.M., Isik S. et al. Vitamin D receptor gene BSM1, FOK1, APA1, and TAQ1 polymorphisms and the risk of atopic dermatitis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016. Vol. 26, N 2. P. 106–110. doi: 10.18176/jiaci.0020.
4. 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. Vol. 26. P. 205–218.
5. Hossein-Nezhad A., Eshaghi S.M., 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. Article ID 304250.
6. Larcombe L., Mookherjee N., Slater J., Slivinski C. et al. Vitamin D, serum 25(OH)D, LL-37 and polymorphisms in a Canadian First Nation population with endemic tuberculosis // *Int. J. Circumpolar Health.* 2015. Vol. 74. Article ID 28952.
7. Jakubowska-Pietkiewicz E., Mlynarski W., Klich I., Fendler W. et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, N 5. P. 6243–6250.
8. Wang G., Zhang Q., Xu N., Xu K. et al. Associations between Two Polymorphisms (FokI and BsmI) of Vitamin D Receptor Gene and Type 1 Diabetes Mellitus in Asian Population: A Meta-Analysis //

- PLoS One. 2014. Vol. 9, N 3. Article ID e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
9. Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах // *Вопр. питания*. 1993. № 1. С. 43–48.
  10. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Рисник В.В., Спиричев В.Б. Сравнение флуоресцентных методов определения витамина В<sub>2</sub> в крови // *Вопр. питания*. 1991. № 4. С. 67–72.
  11. Lins T.C., Vieira R.G., Grattapaglia D., Pereira R.W. Population analysis of vitamin D receptor polymorphisms and the role of genetic ancestry in an admixed population // *Genet. Mol. Biol.* 2011. Vol. 34, N 3. P. 377–385.
  12. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Негашева М.А. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения Европейской России и Приуралья // *Перм. мед. журн.* 2016. Т. XXXIII, № 5. P. 60–66.
  13. Osman E., Anouti A.A., El Ghazali G., Haq A. et al. Frequency of rs731236 (Taql), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population // *Meta Gene*. 2015. Vol. 6. P. 49–52.
  14. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // *Земский врач*. 2012. № 2. С. 33–38.
  15. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 3. Article ID e58725.
  16. Горбачев Д.О., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Кошелева О.В. и др. Оценка витаминного статуса работников Самарской ТЭЦ по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 3. С. 71–81.
  17. Бекетова Н.А., Погожева А.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Витаминный статус жителей Московского региона // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 4. С. 61–67.
  18. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В. и др. Оценка витаминного статуса студентов московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 5. С. 64–75.
  19. Бекетова Н.А., Морозова П.Н., Кошелева О.В., Вржесинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами и характер питания работников металлургического производства (г. Нижний Новгород) // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № 2. Прил. С. 84–85.
  20. 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. Vol. 36, N 1. P. 64–71. doi: 10.1080/07315724.2016.1218803.
  21. 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 pediatric beta thalassemia major // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2016. Vol. 32, N 2. P. 228–238. doi: 10.1007/s12288-015-0552-z.
  22. Coskun S., Simsek S., Camkurt M.A., 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. Vol. 588, N 2. P. 109–114. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.004.
  23. Zheng S.Z., Zhang D.G., Wu H., Jiang L.J. et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2017. Vol. 41, N 1. P. 110–117. doi: 10.1016/j.clinre.2016.09.001.
  24. Rasheed H., Hegazy R.A., Gawdat H.I., Mehaney D.A. et al. Serum vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphism in mycosis fungoides patients: a case control study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 6. Article ID e0158014. doi: 10.1371/journal.pone.0158014.

## References

1. Arai H. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 915–21.
2. Haussler M.R., Jurutka P.W. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>vitamin D(3): Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25 (4): 543–59.
3. Kilic S., Silan F., Hiz M.M., Isik S., et al. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016; 26 (2): 106–10. doi: 10.18176/jiaci.0020.
4. 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: 205–18.
5. Hossein-Nezhad A., Eshaghi S.M., 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: 304250.
6. Larcombe L., Mookherjee N., Slater J., Slivinski C., et al. Vitamin D, serum 25(OH)D, LL-37 and polymorphisms in a Canadian First Nation population with endemic tuberculosis. *Int. J. Circumpolar Health.* 2015; 74: 28952.
7. Jakubowska-Pietkiewicz E., Mlynarski W., Klich I., Fendler W., et al. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep.* 2012; 39 (5): 6243–50.
8. Wang G., Zhang Q., Xu N., Xu K., et al. Associations between Two Polymorphisms (FokI and BsmI) of Vitamin D Receptor Gene and Type 1 Diabetes Mellitus in Asian Population: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e89325. doi:10.1371/journal.pone.0089325.
9. Yakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1993; (1): 43–8. (in Russian)
10. Kodentsova V., Vrzhesinskaya O., Spirichev V. Fluorometric riboflavin titration in plasma by riboflavinbinding apoprotein as a method for vitamin B<sub>2</sub> status assessment. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1991; (4): 67–72. (in Russian)
11. Lins T.C., Vieira R.G., Grattapaglia D., Pereira R.W. Population analysis of vitamin D receptor polymorphisms and the role of genetic ancestry in an admixed population. *Genet Mol Biol.* 2011; 34 (3): 377–85.
12. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Negasheva M.A. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Permskiy meditsinskiy zhurnal [Permian Medical Journal]*. 2016; XXXIII (5): 60–6 (in Russian)
13. Osman E., Anouti A.A., El Ghazali G., Haq A., et al. Frequency of rs731236 (Taql), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene*. 2015; 6: 49–52.
14. Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Zemskiy vrach [Zemstvo Doctor]*. 2012; (2): 33–8. (in Russian)
15. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58725.
16. Gorbachev D.O., Beketova N.A., Kodentsova V.M., et al. Assessment of vitamin status of the workers of Samara thermal power plant according to data on vitamin intake and their levels in blood. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (3): 71–81. (in Russian)
17. Beketova N.A., Pogozeva A.V.B., Kodentsova V.M., et al. Vitamin status of citizens from Moscow Region. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (4): 61–7. (in Russian)

18. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., et al. Estimation of vitamin status of moscow student according to data on vitamins intake and their levels in blood. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; 84 (5): 64–75. (in Russian)
19. Beketova N.A., Morozova P.N., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., et al. Provision with vitamins and dietary patterns of metallurgical production workers (Nizhny Novgorod). *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (2): 84–5. (in Russian)
20. 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.
21. 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): 228–38. doi: 10.1007/s12288-015-0552-z.
22. Coskun S., Simsek S., Camkurt M.A., 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): 109–14. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.004.
23. Zheng S.Z., Zhang D.G., Wu H., Jiang L.J., et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41 (1): 110–7. doi: 10.1016/j.clinre.2016.09.001.
24. Rasheed H., Hegazy R.A., Gawdat H.I., Mehaney D.A., et al. Serum vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphism in mycosis fungoides patients: a case control study. *PLoS One.* 2016; 11 (6). Article ID e0158014. doi: 10.1371/journal.pone.0158014.