

## Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека

М.А. Бухалко<sup>1,2</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Скрипченко<sup>1,2,3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>2,4</sup><sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней у детей ФМБА России, Санкт-Петербург;<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург;<sup>3</sup>Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург;<sup>4</sup>НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

## Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology

M.A. Bukhalko<sup>1,2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, E.Yu. Skripchenko<sup>1,2,3</sup>, E.N. Imyanitov<sup>2,4</sup><sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg;<sup>2</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Saint Petersburg;<sup>3</sup>N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg;<sup>4</sup>N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg, Russia

В обзоре литературы представлены сведения о роли полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека, поскольку, по современным данным, витамин D представляет собой гормон, который, связываясь со своими специфическими рецепторами, оказывает многочисленные плеiotропные эффекты действия на организм человека. Эти эффекты во многом могут определять роль витамина D в возникновении и течении ряда широко распространенных заболеваний современно-го человека, включая инфекционную патологию, аутоиммунные заболевания, нервно-психические расстройства. Особое значение в настоящее время придается гену рецептора витамин D VDR, для которого характерен полиморфизм, что может определять особенности реализации биологических эффектов кальцитриола в организме человека. В статье представлены обзорные данные, подтверждающие вклад некоторых одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена VDR в формирование плеiotропных действий витамина D и их клинических проявлений.

**Ключевые слова:** дети, витамин D, рецепторы витамина D, ген VDR, полиморфизм, заболевания, течение, осложнения.

**Для цитирования:** Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 23–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28

The literature review presents information on the role of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. According to modern data, vitamin D is a hormone which has numerous pleiotropic effects on the human body by binding to its specific receptors (VDR). These effects can greatly determine the role of vitamin D in the occurrence and the course of a number of widespread diseases of a modern man, including infectious pathology, autoimmune diseases, neuropsychiatric disorders. Special importance is currently attached to the receptor gene of vitamin D, VDR, which is characterized by a genetic polymorphism that can determine the features of implementation of the biological effects of calcitriol in the human body. The article presents the review data supporting the contribution of certain single nucleotide polymorphisms of gene VDR in the formation of the pleiotropic effects of vitamin D and their clinical manifestations.

**Key words:** children, vitamin D, vitamin D receptors, gene VDR, polymorphism, diseases, course, complications.

**For citation:** Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 23–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28

© Коллектив авторов, 2017

**Адрес для корреспонденции:** Бухалко Марина Александровна – аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней у детей; старший лаборант кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Скрипченко Наталья Викторовна – засл. деятель науки РФ, д.м.н. проф., зам. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней у детей; зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, ORCID: 0000-0001-8927-3176

Скрипченко Елена Юрьевна – к.м.н., ст. н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней у детей; доц. кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; зав. детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П.Бехтеревой

Имянитов Евгений Наумович – чл.-корр. РАН, д.м.н. проф., зав. кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; зав. отделом биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2

Долгое время с момента открытия в 1913 г. витамин D рассматривался только с точки зрения фосфорно-кальциевого обмена. Результаты многочисленных исследований последних лет показали, что витамин D в виде его гормонально-активной формы 1,25-дигидроксиголекальциферола или кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D) имеет ряд не связанных с костной системой эффектов. Биологическое действие (эндокринное, аутокринное, паракринное) 1,25(OH)<sub>2</sub>D реализуется путем связывания с рецепторами витамина D, которые локализованы в большинстве клеток и тканей организма, таких как кости, почки, кишечник, иммунная система (Т-клетки, макрофаги и моноциты), репродуктивная система (матка, яички, яичники, предстательная железа, плацента и молочные железы), эндокринная система (поджелудочная железа, гипофиз, щитовидная железа и надпочечники),

мышцы (скелетные, гладкие и сердечная), а также головной мозг, кожа, печень, клетки костного мозга [1]. Рецептор витамина D принадлежит к семейству трансактивных регуляторных факторов транскрипции и имеет сходство с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов, что подтверждает функционирование витамина D как гормона [1, 2]. Действуя через свой рецептор, гормонально-активная форма витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  может вызывать множество эффектов, которые влияют на различные биологические процессы в организме. В тканях-мишенях рецепторы витамина D функционируют как в клеточных ядрах (генный уровень регуляции), так и в плазматических мембранах (негенный уровень регуляции). На генном уровне активные метаболиты витамина D связываются со специфическими рецепторами, образуя гормон-рецепторный комплекс D3-VDR, который имеет свой специфичный ДНК-связывающий домен (определенная последовательность ДНК), контролируя тем самым транскрипцию соответствующих генов [1, 2]. Этот процесс, в свою очередь, приводит к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции соответствующих белков, которые участвуют в физиологическом ответе [1, 2].

Известно, что рецепторы витамина D кодируются одноименным геном *VDR* (также известным как *NR1H3*), локализованном на хромосоме 12q12-q14. Для данного гена характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [2]. Наиболее значимые полиморфизмы гена *VDR*, участвующие в развитии заболеваний: Bsm I, Fok I, Taq I FokI, Apa I [2]. Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена *VDR* с такими заболеваниями, как сахарный диабет, остеопороз, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, заболевания пародонта, а также различные сердечно-сосудистые заболевания [1, 2].

Наиболее активно среди взрослого населения изучается связь полиморфизмов рецептора витамина D с рассеянным склерозом. Так, в исследовании М. Nagoie-Nejad и соавт. (2015) выявлены положительные ассоциации между рассеянным склерозом и генотипами CC ( $p < 0,0001$ ) и TC ( $p < 0,0001$ ) TagI полиморфизма гена *VDR* и негативные ассоциации с генотипом TT данного полиморфизма. Частота аллеля С TagI полиморфизма была существенно выше у больных рассеянным склерозом, чем в группе контроля ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, установлено, что частота генотипа CC полиморфизма ApaI, как и частота аллеля С, была также существенно выше у пациентов с рассеянным склерозом ( $p = 0,036$ ;  $p = 0,019$  соответственно) в сравнении с контролем. Напротив, определение частоты аллеля А и генотипа AA показало негативную ассоциацию с данным заболеванием [3].

Метаанализ, проведенный К. Tizaoui и соавт. (2015), включавший в общей сложности 3300 пациентов с рассеянным склерозом и 3194 человека контрольной группы в 13 исследованиях не выявил никаких существенных ассоциаций между полиморфизмом BsmI рецептора витамина D и указанным заболеванием. При оценке ассоциации между TagI полиморфизмом и рассеянным склерозом выявлен защитный эффект Т аллеля в развитии этой болезни. Относительно ApaI полиморфизма гена *VDR* показано, что генотипы AA и AC встречались несколько чаще у больных рассеянным склерозом ( $p = 0,013$  и  $p = 0,031$  соответственно), чем у здоровых лиц, это несколько противоречит данным предыдущего исследования. При исследовании ассоциации полиморфизма FokI определено, что генотип CC является значимым фактором риска рассеянного склероза [4].

По результатам другого метаанализа (2012), включавшего 2599 пациентов и 2816 лиц контрольной группы из 11 исследований, не выявлено связи между ApaI, BsmI, FokI, TaqI полиморфизмами гена *VDR* и рассеянным склерозом [5]. По данным исследования С.А. Бабенко и В.М. Алифировой (2008), которыми проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *VDR* (BsmI, FokI, TaqI) с рассеянным склерозом у взрослых, установлена связь гаплотипа Vft *VDR* с повышенным риском заболевания, а гаплотипа btT – с пониженным риском развития болезни ( $p < 0,05$ ) [6]. Еще одно исследование у взрослых пациентов подтвердило роль BsmI, TaqI полиморфизмов в риске развития заболевания. Так, аллель С TaqI полиморфизма и аллель G BsmI полиморфизма гена *VDR* встречались достоверно чаще в группе больных. Напротив, ApaI полиморфизм гена *VDR* не был ассоциирован с риском развития рассеянного склероза, однако генотип AA сочетался с более низким индексом прогрессирования заболевания [7].

Другое исследование, в котором изучалось влияние FokI полиморфизма гена *VDR* на развитие и прогрессирование рассеянного склероза, выявило у больных статистически значимую более высокую частоту генотипа CC (15,6% против 10,1%;  $p = 0,012$ ), однако не было обнаружено различия в частотах различных генотипов FokI полиморфизма в прогрессировании болезни [8]. Исследование TaqI полиморфизмов гена *VDR* у 120 взрослых пациентов показало статистически значимую положительную корреляцию между рассеянным склерозом и Tt (TC) генотипом ( $p < 0,01$ ) [9].

В последние годы активно изучается связь полиморфизма гена *VDR* с возникновением и течением воспалительных заболеваний кишечника. Так, при исследовании с участием больных с неспецифическим язвенным колитом выявлено, что мутантный аллель С и генотипы TC и CC полиморфизма FokI встречались достоверно чаще у пациентов с более легким течением заболевания. А генотипы GA и AA поли-

морфизма BsmI играли защитную роль в развитии заболевания, в отличие от мутантного генотипа GG, который был ассоциирован с более тяжелым течением неспецифического язвенного колита ( $p=0,006$ ) [10]. В исследовании S. Xia и соавт. у пациентов с болезнью Крона также были выявлены ассоциации генотипов CA и AA полиморфизма ApaI VDR с риском развития заболевания. Частота аллеля A и генотипы GA и AA полиморфизма BsmI значительно чаще встречались в контрольной группе по сравнению с пациентами с болезнью Крона, у которых превалировала частота аллеля G. Аналогичные результаты наблюдались в отношении мутантного аллеля C и мутантных генотипов TC и CC TaqI полиморфизма [11].

В метаанализе 9 исследований у детей с воспалительными заболеваниями кишечника был показан повышенный риск их развития, преимущественно болезни Крона, у европейских носителей tt (CC) генотипа TaqI полиморфизма гена VDR [12]. Еще одно исследование, проведенное китайскими учеными по изучению TaqI, BsmI ApaI полиморфизмов гена VDR у детей с болезнью Крона, не выявило ассоциаций между различными генотипами этих полиморфизмов и развитием заболевания [13].

Учащение случаев сердечно-сосудистых заболеваний как основной причины смертности среди взрослого населения, включая лиц молодого возраста, явилось причиной поиска возможных факторов риска данной патологии. При изучении ассоциации FokI полиморфизма гена VDR у больных с артериальной гипертензией установлено, что генотипы CC и TC FokI полиморфизма ассоциированы с более ранним началом заболевания по сравнению с носителями TT генотипа ( $p=0,02$ ) [14]. В исследовании L. Wang и соавт. (2013) выявлена взаимосвязь между BsmI и FokI полиморфизмами данного гена с повышенным риском гипертонии. Так, частота аллеля G BsmI и аллеля T FokI значительно выше в группе больных [15].

Активно изучается роль полиморфизмов гена VDR и в формировании патологии скелета. Так, при изучении ассоциации BsmI полиморфизма с остеопорозом в различных участках скелета у женщин в постменопаузальном возрасте выявлена положительная ассоциация заболевания с генотипом GG ( $p=0,009$ ) и аллелем G ( $p=0,016$ ) полиморфизма [16]. Метаанализ L. Bao и соавт. показал, что генетический полиморфизм BsmI коррелирует с уровнем минеральной плотности кости у детей, в частности аллель b (G) и генотип bb (GG) чаще наблюдались у детей с более высокой минеральной плотностью кости [17]. При оценке минерализации скелета и костного метаболизма у 83 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона у 60 и неспецифический язвенный колит у 23) в зависимости от наличия TaqI полиморфизма выявлено, что TT генотип гена VDR ассоциирован с тенденцией к задержке скорости линейного роста, низким линейным ростом, нарушением костного метаболизма

в виде угнетения процессов остеосинтеза и активации костной резорбции [18].

Следует отметить, что распространенность среди детского населения аутоиммунной патологии, в частности ревматоидного артрита, способствовало изучению возможных ассоциаций между возникновением и течением данного заболевания и полиморфизмом гена VDR. В исследовании М.М. Костика и соавт. у 71 ребенка с активной стадией ювенильного идиопатического артрита выявлено, что у мальчиков – носителей генотипа GG BsmI полиморфного маркера гена VDR имели место достоверно более высокие показатели активности заболевания ( $p=0,03$ ) по сравнению с носителями аллеля A (AA+AG генотипы) [19]. Метаанализ 7 исследований, в которых участвовали в общей сложности 923 пациента с ревматоидным артритом и 912 человек контрольной группы, показал значительную связь заболевания с аллелем F (C) полиморфизма FokI у европейцев и не обнаружил связи с BsmI и TaqI полиморфизмами [21]. Исследование E.F. Kagraу и соавт. (2012) ассоциации FokI полиморфизма VDR и предрасположенности к ревматоидному артрит у детей выявило значительно большую распространенность аллеля F (C) и генотипа FF в группе пациентов в сравнении с контрольными группами. При этом у пациентов полиморфизм FokI был связан с женским полом ( $p=0,003$ ). Значительных ассоциаций между полиморфизмом BsmI и ревматоидным артритом не обнаружено [22].

Группа ученых под руководством S. Azab провела исследование ассоциации BsmI полиморфизма гена VDR с риском развития нефропатии у больных системной красной волчанкой, которое показало, что генотип BB (AA) представляет собой фактор риска данного осложнения. Однако не было обнаружено существенной связи вариантов гена VDR с другими клиническими проявлениями, лабораторными профилями системной красной волчанки, индексом активности болезни или уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови пациентов [31].

Инфекционная патология также служит предметом изучения влияния полиморфизма гена VDR. Так, исследование J. Zhang и соавт. по анализу предрасположенности к костно-суставному туберкулезу у пациентов с различными вариантами ApaI полиморфизма показало, что частота генотипа AA была значительно выше в исследуемой группе, чем в группе контроля [20]. Метаанализ возможной связи между BsmI полиморфизмом гена VDR и риском легочного туберкулеза продемонстрировал противоречивые результаты. В анализ вошли 19 исследований (3644 пациента с туберкулезом, 2635 человек группы контроля). В целом никаких ассоциаций между различными аллельными вариантами BsmI полиморфизма гена VDR и риском легочного туберкулеза выявлено не было. Однако аллель A встречался несколько чаще в основной группе, чем в контрольной группе [23]. Преобладание TT-генотипа и аллеля T

FokI полиморфизма наблюдалось у пациентов с туберкулезом костей позвоночника по сравнению с группой контроля. При этом TT-генотип был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания по сравнению с CC- и TC-вариантами [24]. Исследование TagI полиморфизма гена *VDR* у взрослых, страдающих легочным туберкулезом, показало преобладание аллеля T в группе больных, соотношение генотипов TT, Tt и tt составило соответственно 29, 45 и 26% [25]. При исследовании влияния TagI и FokI полиморфизмов на скорость очищения мокроты у больных легочным туберкулезом при введении им добавок витамина D было выявлено, что при генотипе CC TagI полиморфизма скорость очищения мокроты выше ( $p=0,02$ ), чем при других вариантах генотипа данного полиморфизма. Таких влияний при различных вариантах FokI полиморфизмов гена *VDR* выявлено не было ( $p=0,85$ ) [26].

Роль витамина D в противоопухолевом иммунитете определяет возможную взаимосвязь полиморфизмов гена *VDR* с возникновением онкологических заболеваний. Изучение FokI полиморфизма у 232 больных раком молочной железы показало повышенную частоту генотипа CT и T аллеля FokI в группе исследования ( $p=0,07$ ). Анализ выживаемости Каплана–Мейера констатировал снижение пятилетней безрецидивной выживаемости (DFS) у больных раком молочной железы, которые имели CC FokI полиморфизм ( $p<0,05$ ) [27]. Исследование V. Vidigal и соавт. показало, что генотип Aa и ассоциации генотипов aa + Aa ApaI полиморфизма гена *VDR* повышали риск колоректального рака. BsmI полиморфизм не был ассоциирован с риском данного заболевания [28].

При оценке ассоциации между BsmI и TaqI полиморфизмами *VDR* у детей с острым лимфобластным лейкозом установлена существенная корреляция между генотипом Tt (TC) TaqI полиморфизма и генотипом Bb (AG) BsmI полиморфизма [29]. Имеются единичные исследования, посвященные ассоциации полиморфизмов гена *VDR* с развитием тромбоцитопенической пурпуры у детей. Так, в исследовании S. Yesil и соавт., которое включало 44 ребенка с иммунной тромбоцитопенической пурпурой и 100 здоровых детей, была изучена ассоциация пяти полиморфизмов *VDR* (Cdx-2, FokI, BsmI, ApaI и TaqI) с возникновением заболевания. Распределение трех групп генотипов Cdx-2 (GG, GA и AA) значительно

различалось между пациентами и лицами контрольной группой ( $p= 0,025$ ). Гомозиготный генотип GG Cdx-2 существенно чаще встречался у больных. Аллель A Cdx-2 полиморфизма ассоциировался с уменьшением риска иммунной тромбоцитопенической пурпуры. Статистически значимой разницы между группой больных и контрольной группой для полиморфизмов FokI, BsmI, ApaI и TaqI ( $p>0,5$ ) не обнаружено [30].

Активно изучается роль различных вариантов генотипов полиморфизма гена *VDR* в развитии и течении бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых. Исследование M. Iordanidou и соавт. (2014) выявило, что частота генотипа aa ApaI полиморфизма *VDR* была существенно выше в группе детей с контролируемой бронхиальной астмой, чем в группе детей с более тяжелым трудноконтролируемым течением заболевания [32]. Исследование сербских ученых не подтвердило связи между BsmI, ApaI, and TaqI полиморфизмами *VDR* и возникновением бронхиальной астмы. В то же время для FokI полиморфизма эта связь была установлена. При этом выявлено, что аллель F и генотип FF дают протективный эффект в отношении развития заболевания [33]. Исследование H. Maalmi и соавт. полиморфизмов FokI, BsmI, TaqI и ApaI гена *VDR* у 155 детей с бронхиальной астмой показало существенную ассоциацию гаплотипов bAt и bat с данным заболеванием [34].

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал разнонаправленный характер и противоречивые результаты оценки взаимосвязи полиморфизма гена рецептора витамина D *VDR* и различной органной патологии, что может быть объяснено генетической разнородностью выборок, а также иными параметрами сравнения. Однако исследования ведущих мировых ученых подтверждают значимость определения полиморфных вариантов гена *VDR* для прогнозирования как соматической, так и инфекционной патологии. Изучение влияния молекулярно-генетических факторов на патологию человека является основой современной персонализированной медицины, поскольку дает возможность прогнозировать развитие ряда заболеваний, характер их течения и риск возможных осложнений. Дальнейшие исследования в этом направлении, в том числе и у детей, следует считать чрезвычайно перспективными.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Cathearine M.G., David A.H., Robert P. H. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011–0385
2. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., Pols H.A., Van Leeuwen J.P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene* 2004; 338: 143–156.
3. Naroioe-Nejad M., Moossavi M., Torkamanzehi A., Moghtaderi A. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene Variations with Multiple Sclerosis in South East Iranian Population. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 427519. DOI: 10.1155/2015/427519
4. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A., Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case–

- control studies. *Cellular & Molecular Immunol* 2015; 12: 243–252. DOI: 10.1038/cmi.2014.47
5. Huang J, Xie Z.-F. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci* 2012; 313: 79–85. DOI: 10.1016/j.jns.2011.09.024
  6. Бабенко С.А., Алифирова В.М., Орлова Ю.Ю., Пузырев В.П. Связь аллельных вариантов гена VDR с рассеянным склерозом. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 5: 40–46. [Babenko S.A., Alifirova V.M., Orlova Yu.Yu., Puzyryov V.P. The relationship of allelic variants of VDR gene с multiple sclerosis. *Byulleten' sibirskoj meditsiny* 2008; 5: 40–46. (in Russ)]
  7. Temaimi R.A., Enezi A., Serri A., Roughani R., Mulla F. The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Multiple Sclerosis in a Case-Control Study from Kuwait. *PLOS ONE* 2015; 10 (11): e0142265. DOI: 10.1371/journal.pone.0142265
  8. Bettencourt A., Boleixa D., Guimarães A.L., Leal B., Carvalho C., Brás S. et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism and Multiple Sclerosis in a Northern Portuguese population. *J Neuroimmunol* 2017; 309: 34–37. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.05.005
  9. Bermúdez-Morales V.H., Fierros G., Lopez R.L., Martínez-Nava G., Flores-Aldana M., Flores-Rivera J. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with multiple sclerosis in Mexican adults. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 20–24. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.009
  10. Xia S., Xia X., Wang W., Yu L., Jin J., Lin X. et al. Associations of ulcerative colitis with vitamin D receptor gene polymorphisms and serum levels of 25-hydroxyl vitamin D. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (14): 1060–1066. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.14.006
  11. Xia S., Lin X., Guo M., Jiang L., Jin J., Lin X. et al. An analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with Crohn's disease. *Nei Ke Za Zhi* 2015; 54 (7): 601–606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.07.007
  12. Xue L.N., Xu K.Q., Zhang W., Wang Q., Wu J., Wang X.Y. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and crohn's disease: a meta-analysis inflamm bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 (1): 54–60. DOI: 10.1002/ibd.22966
  13. Luo Y.Y., Shu X.L., Zhao H., Yu J.D., Ma M., Chen J. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and pediatric Crohn's disease in China: a study based on gene sequencing. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013; 15 (11): 1006–1008.
  14. Ших Е.В., Милотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии. *Биомедицина. Клин фармакол* 2009; 1; 55–67. [Shih E.V., Milotova N.M. The role of VDR gene polymorphism, encoding the vitamin D receptor, in the pathogenesis of hypertension. *Biomeditsina. Klin farmakol* 2009; 1; 55–67 (in Russ)]
  15. Wang L., Ma J., Manson J.E., Buring J.E., Gaziano J.M., Sesso H.D. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Jur J Nutr* 2013; 52 (7): 1771–1779. DOI: 10.1007/s00394-012-0480-8
  16. Майлян Э.А. Влияние полиморфизма 283 A>G (BsmI) гена рецептора витамина D на развитие остеопороза у женщин в постменопаузе. *Медицинский вестник Юга России* 2016; 4: 32–38. [E.A. Maylyan. The influence of vitamin D receptor gene 283 A>G (BSMI) polymorphism on osteoporosis in postmenopausal women. *Medicinskij vestnik Juga Rossii* 2016; 4: 32–38 (in Russ)]
  17. Bao L., Chen M., Lei Y., Zhou Z., Shen H., Le F. Association between vitamin D receptor BsmI polymorphism and bone mineral density in pediatric patients: A meta-analysis and systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (17): e6718. DOI: 10.1097/MD.0000000000006718
  18. Габруская Т.В., Костик М.М., Насыхова Ю.А., Ревнова М.О., Кузьмина Д.А. Влияние TaqI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Педиатр* 2017; 8 (3): 111–119. [Gabrusskaia T.V., Kostik M.M., Nasyhova Yu.A., Revnova M.O., Kuzmina D.A. Role of TaqI-genetic polymorphism of vitamin D receptor gene in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease. *Pediatr (St Petersburg)* 2017; 8 (3): 111–119. (in Russ)]
  19. Костик М.М., Щеплягина Л.А., Ларионова В.И. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. *Совр ревматол* 2014; 3: 28–33. [Kostik M.M., Sheplyagina L.A., Larioanova V.I. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. *Sovr revmatol* 2014; 3: 28–33 (in Russ)]
  20. Zhang J.W., Zhang Q., Qu D.B., Lin Z., Ma X.M., Zhong X. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to bone and joint tuberculosis in Chinese Han population. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2017; 37 (5): 704–706.
  21. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2016; 75 (3): 322–329. DOI: 10.1007/s00393-015-1581-6
  22. Karray E.F., Ben Dhifallah I., Ben Abdelghani K., Ben Ghorbel I., Khanfir M., Houman H. et al. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet's disease in Tunisians. *Joint Bone Spine* 2012; 79 (2): 144–148. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.06.003
  23. Areeshi M.Y., Mandal R.K., Dar S.A., Alshahrani A.M., Ahmad A., Jawed A. et al. A reappraised meta-analysis of the genetic association between vitamin D receptor BsmI (rs1544410) polymorphism and pulmonary tuberculosis risk. *Biosci Rep* 2017; 37(3): pii: BSR20170247. DOI: 10.1042/BSR20170247
  24. Chen X.E., Chen P., Chen S.S., Lu J., Ma T., Shi G. et al. A population association study of vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes with the risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Immunol Res* 2017; 65 (3): 750–756. DOI: 10.1007/s12026-017-8914-2
  25. Tukvadze N., Sanikidze E., Kipiani M., Hebbar G., Easley K.A., Shenvi N. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (5): 1059–1069. DOI: 10.3945/ajcn.115.113886
  26. Martineau A.R., Timms P.M., Bothamley G.H., Hanifa Y., Islam K., Claxton A.P. et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9761): 242–250. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61889-2
  27. Mishra D.K., Wu Y., Sarkissyan M., Sarkissyan S., Chen Z., Shang X. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic women. *PLoS One* 2013; 8 (3): e57967. DOI: 10.1371/journal.pone.0057967
  28. Vidigal V.M., Silva T.D., de Oliveira J., Pimenta C.A.M., Felipe A.V., Forones N.M. Genetic polymorphisms of vitamin D receptor (VDR), CYP27B1 and CYP24A1 genes and the risk of colorectal cancer. *Int J Biol Markers* 2017; 32 (2): e224–e230. DOI: 10.5301/jbm.5000248
  29. Tantawy M., Amer M., Raafat T., Hamdy N. Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD. *Meta Gene* 2016; 9: 42–46. DOI: 10.1016/j.mgene.2016.03.008

30. Yesil S., Tanyildiz H.G., Tekgunduz S.A., Toprak S., Fettah A., Dikmen A.U., Sahin G. Vitamin D receptor polymorphisms in immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2017; 59 (6): 682–685. DOI: 10.1111/ped.13273
31. Azab S.F., Ali Y.F., Farghaly M.A., Hamed M.E., Allah M.A., Etam A.A. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (46): e5233. DOI: 10.1097/MD.0000000000005233
32. Iordanidou M., Paraskakis E., Giannakopoulou E., Tavridou A., Gentile G., Borro M., Simmaco M. et al. Vitamin D receptor ApaI a allele is associated with better childhood asthma control and improvement in ability for daily activities. *OMICS* 2014; 18 (11): 673–681. DOI: 10.1089/omi.2014.0023
33. Despotovic M., Jevtovic Stoimenov T., Stankovic I., Basic J., Pavlovic D. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem* 2017; 118 (11): 3986–3992. DOI: 10.1002/jcb.26054
34. Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol* 2013; 74 (2): 234–240. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.11.005
35. Wang G., Xie L., Hu J., Lu H., Liu X., Cao Y. et al. Osteopontin, Bone Morphogenetic Protein-4, and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in the Susceptibility and Clinical Severity of Spinal Tuberculosis. *Cell Physiol Biochem* 2017; 41 (5): 1881–1893. DOI: 10.1159/000471935

Поступила 12.07.17

Received on 2017.07.12

*Источник финансирования:*

*Source of financing:*

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 15-15-00079.*

*This work was made by grant RNF 15-15-00079.*

*Конфликт интересов:*

*Conflict of interest:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.*

*The authors of this article confirmed the absence any other conflict of interests, which should be reported.*