



Научные обзоры / Scientific reviews

© ЗЕЛЕНСКАЯ Е. М., ЛИФШИЦ Г. И.

УДК 616-035.1

DOI: 10.20333/2500136-2018-6-5-11

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D И ПОДХОДЫ К КОРРЕЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА У ВЗРОСЛЫХ

Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск 630090, Российская Федерация

Резюме. По данным литературы, снижение концентрации витамина D в крови ассоциировано с различными заболеваниями, такими как остеопороз, сердечно-сосудистые, онкологические и аллергические заболевания, сахарный диабет. Обнаружены ассоциации полиморфизма генов системы витамина D с вышеуказанными заболеваниями. В данной статье рассматривается метаболизм витамина D, значимые гены, играющие важную роль в метаболизме витамина D и однонуклеотидные замены в них, ассоциированные с пониженной концентрацией витамина D в крови и различными заболеваниями. Также рассмотрены современные рекомендации по питанию и медикаментозному лечению гиповитаминоза у взрослых.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D у взрослых, VDR, CYP27B1, CYP24A1, CYP2R1, DHCR7, GC.

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

Для цитирования: Зеленская ЕМ, Лифшиц ГИ. Генетические маркеры метаболизма витамина D и подходы к коррекции гиповитаминоза у взрослых. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(6):5-11. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-5-11

GENETIC MARKERS OF VITAMIN D METABOLISM AND APPROACHES TO HYPOVITAMINOSIS CORRECTION IN ADULTS

E. M. Zelenskaya, G. I. Lifshits

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk 630090, Russian Federation

Abstract. According to the literature, a decrease of vitamin D concentration in the blood is associated with various diseases, such as osteoporosis, cardiovascular, oncological, allergic diseases and diabetes mellitus. Polymorphism genes associations of vitamin D system with the above mentioned diseases has been found. The article discusses vitamin D metabolism, significant genes that play an important role in vitamin D metabolism and single-nucleotide substitutions in them, associated with low vitamin D concentration in blood and with various diseases. Also there is a review of current recommendations on nutrition and hypovitaminosis medicine treatment in adults.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency in adults, VDR, CYP27B1, CYP24A1, CYP2R1, DHCR7, GC.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic markers of vitamin D metabolism and approaches to hypovitaminosis correction in adults. *Siberian Medical Review*. 2018;(6):5-11. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-5-11

Введение

По данным литературы, снижение концентрации витамина D в крови ассоциировано с различными заболеваниями, такими как остеопороз [1], артериальная гипертензия [2], онкологические и аллергические заболевания, инфаркт миокарда [3] псориаз [4] сахарный диабет, ожирение, эпилепсия [5]. Отмечено влияние низких концентраций витамина D в сыворотке крови на иммунный ответ [6, 7]. Как утверждают С. В. Реушева с соавт., большинство органов

и клетки иммунной системы имеют рецепторы витамина D, и некоторые из них также обладают способностью к метаболизму 25 – гидроксивитамина D в 1,25(OH)2D3. Рецепторы к витамину D были найдены в различных клеточных линиях, участвующих, в первую очередь, в иммунной регуляции, например, мононуклеары, дендритные клетки, антиген-представляющие клетки и активированных лимфоцитах [8]. Сушествуют данные о том, что гиповитаминоз витамина D играет важную роль в развитии аутоиммунных

заболеваний [9]. Это связано с его иммуносупрессивными свойствами. Выявлено влияние уровня витамина D в сыворотке крови на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [10]. Были обнаружены значительно более низкие уровни витамина D у пациентов с эпилепсией по сравнению со здоровыми субъектами [5]. Выявлена ассоциация между определенными аллелями гена VDR (гена рецептора к витамину D) и суицидальными наклонностями [11].

Однако описаны различия эффекта одних и тех же полиморфных аллелей у людей разных рас и выдвинуто предположение о возможных различиях эффекта одного аллеля у различных адаптивных групп, принадлежащих к одной расе, но проживающих в разных географических и экологических условиях. [12]. Нивелировать влияние расовой компоненты можно, рассматривая ассоциации между аллелями и соматическими признаками в пределах одной расы.

Основная часть

Метаболизм витамина D в норме и патологии

Согласно исследованиям, в понятие витамин D объединяется несколько соединений, к ним относятся кальцитриол, холекальциферол и эргокальциферол. 1,25(OH)2D3 (1,25-дигидроксивитамин D3, кальцитриол) образуется из холекальциферола (витамина D3) либо из эргокальциферола (витамина D2). Холекальциферол образуется двумя путями: синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерола либо поступает в него с пищей, тогда как эргокальциферол поступает только с пищей [13]. Из пищи витамин D всасывается в тощей кишке в составе хиломикрон, затем связывается с витамин D-связывающим белком (VDBP) и переносится в печень и жировую ткань. В печени образуется путем гидроксилирования 25-гидроксивитамин D, который затем переносится в почки в комплексе с VDBP. В почках под влиянием α 1-гидроксилазы (CYP27B1) синтезируется наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол). Гидроксилирование в печени нарушается при печеночной недостаточности, гидроксилирование в почках - при хронической почечной недостаточности [14].

Разрушение активного витамина D проходит в печени с участием оксидаз, зависящих от цитохрома P-450. Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму

кальцитроевой кислоты, которая в последствии выводится с желчью. Некоторые лекарства (фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин) повышают активность этого фермента и способствуют развитию эндогенного дефицита витамина D [15].

Генетические особенности метаболизма витамина D в сыворотке крови у европеоидного населения и их ассоциация с различными заболеваниями VDR

Ген VDR кодирует рецептор к активным формам витамина D.

Как показано в исследовании Э. А. Майляна с соавт., в проведенные на выборке 483 женщин, в том числе с длительностью постменопаузы до 5 лет, 6-10 и 11-15 лет, обнаружены существенные различия в распределении генотипов ($p=0,014$) и аллелей ($p=0,009$) в группах здоровых, больных остеопорозом и остеопенией женщин [13]. Также в этой работе показано, что остеопороз ассоциируется с наличием генотипа GG (OR = 1,78, 95 % CI 1,18-2,68, $p = 0,009$) и аллеля G (OR = 1,48, 95 % CI 1,09-2,01, $p = 0,016$) [13].

В работе С. N. Holick et al. [16], было показано, что 2 локуса в двух локусах VDR (rs2107301 и rs2238135) были связаны с повышением риска рака предстательной железы в 2-2,5 раза по сравнению с гомозиготой дикого типа [OR = 2,47, CI 95 % 1,52-4,00, $p = 0,002$ и OR = 1,95 CI 95 % 1,17-3,26, $p = 0,007$], соответственно; p , скорректированное для нескольких сравнений для VDR = 0,002].

Проанализированы случаи суицида, произошедшие с 1980 по 2006 год в различных странах мира. Корреляционный анализ выявил ассоциацию количества смертей от суицида (на 100 000 человек) и аллелей гена VDR, были выявлены аллели риска суицида у мужчин и женщин (rs11574026 T и rs2239182 G) и аллели устойчивости к суициду (BsmI rs1544410 bG у женщин, и ApaI rs7975232 aG, TaqI rs731236 tC, Cdx-2 rs11568820 le-G, rs4760648 T, rs4237855 G у мужчин и женщин) [11].

Показано, что у носителей A-аллеля ApaI (rs7975232) — как у гомозигот (AA), так и у гетерозигот (Aa) — показатели липидного спектра (ОХС и ХС ЛПНП сыворотки крови) были существенно выше, чем у гомозигот носителей aa-генотипа ($p < 0,05$) [17].

Хотя в литературе говорится об ассоциации SNP rs10735810 со снижением концентрации 25-(OH) D в крови, [18] однако в другом исследовании не было выявлено ассоциации этого полиморфизма с относительной массой костной ткани [12].

В ходе проспективного исследования случай-контроль, проведенного М. З. С. Наими с соавт., были обследованы пациентки, проходившие программу ЭКО (ИКСИ) [10]. Анализ ассоциации полиморфизма гена *VDR* 2A>G (*Lys2Arg*) (FokI, *rs10735810*) с количеством и качеством полученных эмбрионов при различных уровнях витамина D в сыворотке крови показал, что носительство генотипа G/G более чем в 3 раза уменьшает риск получения эмбрионов низкого качества [10].

При обследовании пациентов с болезнью Паркинсона было показано, что более высокие уровни 25-(ОН)D и генотип FokI (*rs10735810*) CC могут быть независимо связаны с более благоприятным течением болезни Паркинсона [19].

В статье Е. В. Ших упоминается о том, что для лиц с FF- и Ff-генотипами полиморфного маркера Fok I гена *VDR* и наличием артериальной гипертензии (АГ) характерно повышение АД в дневное время, преимущественно систолического, а также регистрируются более высокие показатели среднесуточного САД [2].

У пациентов с артериальной гипертензией и ожирением выявлялась достоверно более высокая частота аллеля G в сайте *BsmI* *rs1544410* гена *VDR* (OR = 2,12; p = 0,01) как при гомозиготном G/G, так и при гетерозиготном G/A носительстве генотипа. У здоровых добровольцев чаще выявлялось носительство генотипа A/A сайта *BsmI* (*rs1544410*) гена *VDR* (OR = 0,27; p = 0,005), чем у пациентов с АГ и ожирением, что позволяло предположить, что носительство данного генотипа является протективным фактором в отношении развития АГ у больных ожирением [20].

CYP27B1

CYP27B1 - ген, кодирующий α1-гидроксилазу, фермент, катализирующий синтез гидроксивитамина D в кальцитриол в почках. Минорный аллель *rs10877012* ассоциирован с дефицитом витамина D в сыворотке крови [21, 18].

CYP24A1

Гидроксилирование витамина D3 и его некоторых промежуточных продуктов осуществляется цитохромом *CYP24A1*, располагающимся в митохондриях, катализирующего лиганд-зависимое присоединение к рецептору. Транскрипция гена *CYP24A1* человека позитивно регулируется ионами кальция и избыточным количеством 1α-25-оксивитамина D3. Дефект гена *CYP24A1* ведет к образованию витамина D3, а отсюда к его гипервитаминозу.

Гаплотип по следующим SNP (*rs2296241*(G), *rs17219315*(A), *rs2762942*(A), *rs2248137*(C), *rs2248359*(C)) был ассоциирован в исследовании с диагнозом астмы (p = 0,001), концентрацией общего IgE (p = 0,001), уровнем 25-ОН 2 -D 3 (p = 0,004) и 1,25-ОН 2 -D 3 в сыворотке крови (p = 0,005) [22].

DHCR7/ NADSYN1

DHCR7 представляет собой ген, продуцирующий фермент 7-дегидрохолестеринредуктазу, который катализирует продукцию холестерина из 7-дегидрохолестерина, тем самым удаляя субстрат из синтетического пути витамина D3, предшественника 25-ОН D 3. Редкие мутации в *DHCR7* приводят к синдрому Смита-Лемли-Опица, характеризующегося сниженной активностью 7-дегидрохолестеринредуктазы, накоплением 7-дегидрохолестерина, низким уровнем холестерина и множественными врожденными аномалиями. Предполагается, что мутации в *DHCR7* также дают конкурентное преимущество гетерозиготным носителям, поскольку высокий уровень 7-ДНС может обеспечить защиту от гиповитаминоза D. Обнаружено, что наиболее распространенные варианты *DHCR7* сильно связаны с циркулирующим 25-ОН D. Минорный аллель *rs12785878* ассоциирован со снижением активного витамина D в сыворотке крови [23].

CYP2R1

Ген *CYP2R1* кодирует фермент, который катализирует стадию 25-гидроксилирования в печени, приводящую к синтезу 25-(ОН)-D [22]. Минорный аллель в *rs10741657* связан со снижением витамина D в сыворотке крови [21].

GC / VDBP

Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству альфа-глобулинов. Это многофункциональный белок, обнаруженный в различных жидкостях организма (плазме, асцитической жидкости, цереброспинальной жидкости) и на поверхности многих типов клеток. Он связывается с витамином D и его метаболитами в плазме и переносит их в различные ткани. Также он известен как *VDBP* (vitamin binding protein) [18].

Минорные аллельные полиморфизмов *rs2282679*, *rs4588*, *rs7041* ассоциированы со снижением концентрации 25-(ОН) D в плазме крови, определенные их сочетания (гаплотипы) – с риском остеопороза [18, 23, 25].

Также выявлена связь определенного гаплотипа гена *GC* с уменьшением риска рака груди (OR = 0,72, 0,54-0,96) у пациенток в менопаузе (США, [26]).

*Нормы суточного потребления
и содержание в пищевых продуктах*

По данным Национального Института Здоровья (США) (2011 г.), рекомендуемые дозы для различных групп здоровых лиц несколько различаются, точные значения представлены в таблице 1 [27].

*Таблица 1
Рекомендуемые суточные дозы витамина D*

Recommended Daily Vitamin D Dosage

Возраст	мужчины	женщины	беременность	лактация
14-18 лет	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)
19-50 лет	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)
51-70 лет	600 ME (15 мкг)	600 ME (15 мкг)		
> 70 лет	800 ME (20 мкг)	800 ME (20 мкг)		

Наиболее значимыми источниками витамина D в пище являются сельдь, лосось, тунец, скумбрия, жир из печени рыб и морских животных, икра, яйца, сметана, сливки.

Примерное содержание витамина D в некоторых продуктах питания представлено в таблице 2 [28].

*Таблица 2
Пищевые источники витамина D*

Food Sources of Vitamin D

Источники витамина D	ME витамина D на 100 г
Лосось	100-1000
Сельдь	294-1676
Сом	500
Консервированные сардины	300-600
Консервированный тунец	236
Сливочное масло	52
Сметана	50
Сыр	44

Современные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D.

В современных клинических рекомендациях не рекомендуется популяционный скрининг дефицита витамина D. Определение уровня 25(OH)D показано только пациентам, имеющим факторы риска его развития [28]. К таким пациентам относятся люди с заболеванием костей (остеопорозом, гиперпаратиреозом),

пожилые пациенты, пациенты с ожирением, беременные и кормящие темнокожие женщины с гестационным сахарным диабетом, ожирением, или не получающие добавки витамина D. Высокий риск развития тяжелого дефицита витамина D имеют пациенты с темным оттенком кожи, ХБП, печеночной недостаточностью II-IV степени, синдромом мальабсорбции и гранулематозными заболеваниями. Прием препаратов, таких как фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин также относится к факторам риска дефицита витамина D.

Дефицитом витамина D считается концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл, недостаточностью - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл, нормой - более 30 нг/мл. Целевыми значениями является уровень 25(OH)D от 30 до 60 нг/мл [27].

Как указано в клинических рекомендациях, лечение дефицита витамина D у взрослых должно проводиться препаратами колекальциферола. Начинать нужно с насыщающей дозы колекальциферола и далее перейти на поддерживающие дозы [28]. Ниже приведены варианты терапии при различных начальных уровнях 25(OH)D, а также поддерживающие дозы, согласно клиническим рекомендациям:

Варианты терапии при

- 1) уровне 25(OH) D менее 20 нг/мл
 - 50 000 ME еженедельно, 8 недель
 - 200 000 ME ежемесячно, 2 месяца
 - 150 000 ME ежемесячно, 3 месяца
 - 7 000 ME ежедневно, 8 недель
2. уровне 25(OH)D 20-29 нг/мл
 - 50 000 ME еженедельно, 4 недели
 - 200 000 ME однократно
 - 150 000 ME однократно
 - 7 000 ME ежедневно, 4 недели
- 3) поддержании уровня витамина D > 30 нг/мл
 - 1000-2000 ME ежедневно
 - 6000-14 000 ME один раз в неделю

Профилактика

В отличие от лечения гиповитаминоза витамина D, где рекомендуется прием колекальциферола, рекомендуемыми препаратами для профилактики являются как колекальциферол так и эргокальциферол. Существуют различия по профилактической дозе в разных возрастных группах: молодым людям (18-50 лет) рекомендуется получать не менее 600-800 ME витамина D в сутки, а пациентам старше 50 лет - не менее 800-1000 ME витамина D в сутки. Рекомендуемая профилактическая доза для беременных и кормящих женщин составляет не менее 800-1200 ME витамина D в сутки [28].

Заключение

Недостаток витамина D играет важную роль в патогенезе различных хронических заболеваний. Генетические особенности играют важную роль в метаболизме витамина D. Лечение препаратами витамина D является эффективным как при лечении заболеваний скелета, так и для потенциальной возможности профилактики внекостной патологии, связанной с дефицитом витамина D. На данный момент не существует персонализированных рекомендаций по лечению дефицита витамина D в зависимости от особенностей генотипа, однако современные знания о роли генетических факторов дают предпосылки для таких исследований.

Изучение роли генетических маркёров и их полиморфных вариантов в генезе заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина D, является одним из разделов генетики витаминов и нутригенетики, как важных и перспективных направлений персонализированной медицины [29, 30].

Литература / References

1. Костик ММ, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Роль генетического полиморфизма рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. *Современная ревматология*. 2014; (3):28-33. [Kostik MM, Shcheplyagina LA, Larionova VI. The role of genetic polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: theoretical and practical aspects. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; (3): 28-33. (In Russian)]
2. Ших ЕВ, Милотова НМ. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецепторы витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии. *Биомедицина*, 2009; (1):55-67. [Shikh EV, Milotova NM. Importance of polymorphism of VDR gene encoding vitamin D receptors in pathogenesis of arterial hypertension. *Medicine*. 2009; (1):55-67. (In Russian)]
3. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen M-L, Figenschau Y, Berg JP, Svartberg J, Grimnes G. Polymorphisms related to the serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø Study. *PLoS One*. 2012; 7 (5):1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0037295
4. Брынина АВ, Степуро ТЛ, Хворик ДФ. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D у пациентов с псориазом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца. *Здравоохранение*. 2016; (12):2-6. [Brynina AV, Stepuro TL, Khvorik DF. Analysis

of the polymorphism of the vitamin D receptor gene in patients with psoriasis associated with ischemic heart disease. *Health Care*. 2016; (12): 2-6. (In Russian)]

5. Mazdeh M, Ghafouri-Fard S, Hatami M, Eftekharian MM, Ganji M, Sayad A, Arsang-Jang S, Taheri M, Omrani MD. Expression analysis of vitamin D signaling pathway genes in epileptic patients. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018; (63):1-8. DOI:10.1007/s12031-018-1059-5

6. Пигарова ЕА, Плещева АВ, Дзеранова ЛК. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология*. 2015; (1): 62-66. [Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. Effect of vitamin D on the immune system. *Immunology*. 2015; (1): 62-66. (In Russian)]

7. Camargo Jr CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K, Sumberzul N, Rich-Edwards JW. Randomized Trial of Vitamin D Supplementation and Risk of Acute Respiratory Infection in Mongolia. *Pediatrics*. 2012; 130 (3):1-10. DOI:10.1542/peds.2011-3029

8. Реушева СВ, Паничева ЕА, Пастухова СЮ, Реушев МЮ. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания*. 2013; (11): 27-31. [Reusheva SV, Panicheva EA, Pastukhova S.Yu., Reushev M.Yu. The importance of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *Advances in Current Natural Sciences*. 2013; (11): 27-31. (In Russian)]

9. Jones AP, Tulic MK, Rueter K, Prescott SL. Vitamin D and allergic disease: sunlight at the end of the tunnel? *Nutrients*. 2012; 4(1): 13-28. DOI:10.3390/nu4010013

10. Наими ЗМС, Калинина ЕА, Донников АЕ, Дударова АХ. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2017; (2):51-57. [Naimi ZMS, Kalinina EA, Donnikov AE, Dudarova AKh. Association of polymorphism of the vitamin D receptor gene with embryological indices and effectiveness of in vitro fertilization programs. *Obstetrics And Gynecology*. 2017; (2): 51-57. (In Russian)]

11. Пирузян ЛА, Николаева ИС, Гюльазизова КС. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) и суицид. *Технологии живых систем*. 2011; (8):56-62. [Piruzyan LA, Nikolaeva IS, Gyulazizova KS Polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR) and suicide. *Journal Technologies of Living Systems*. 2011; (8):56-62. (In Russian)]

12. Козлов АИ, Вершубская ГТ, Негашева МА. Связь относительного содержания костной ткани с полиморфизмом гена рецептора витамина D.

Физиология человека. 2017; 43(3):96-101. [Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Relation between the relative content of bone tissue and the polymorphism of the gene for the vitamin D receptor. *Human Physiology.* 2017; 43 (3): 96-101. (In Russian)]

13. Майлян ЭА. Ассоциации полиморфизма 283 A>G (BSMI) гена рецептора витамина D с остеопорозом у женщин в зависимости от длительности постменопаузы. *Научные ведомости белгородского государственного университета.* Серия: медицина. фармация. 2017; 12 (261): 2-21. [Mailyan E.A. Association of polymorphism 283 A> G (BSMI) of the vitamin D receptor gene with osteoporosis in women, depending on the duration of postmenopause. *Belgorod State Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.* 2017; 12 (261): 2-21. (In Russian)]

14. Мальцев СВ, Мансурова ГШ. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина.* 2014; 9 (85): 12-8. [Maltsev SV, Mansurova GSh. Metabolism of vitamin D and ways to realize its basic functions. *Practical Medicine.* 2014; 9 (85): 12-8. (In Russian)]

15. Диетология. 4-е изд. / Под ред. А. Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2012. 1024 с. [Dietology. 4 th ed. Ed. A. Yu. Baranovsky. St. Petersburg: Peter, 2012. 1024 p. (In Russian)]

16. Holick CN, Stanford JL, Kwon EM, Ostrander EA, Nejentsev S, Peters U. Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 2007; 16(10):1990-9. DOI: 1158/1055-9965.EPI-09-0113

17. Каронова ТЛ, Цветкова ЕВ, Ключина АА, Михеева ЕП, Беляева ОД, Костарева АА, Гринева ЕН. Уровень 25(ОН) витамина D и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста при различном генотипе APAI полиморфизма гена рецептора витамина D. *Артериальная гипертензия.* 2013; (1): 66-75. [Karonova TL, Tsvetkova EV, Klyushina AA, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Kostareva AA, Grineva Ye.N. 25 (OH) D level and components of the metabolic syndrome in women of reproductive age with different genotype of APAI polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arterial Hypertension.* 2013; (1): 66-75. (In Russian)]

18. McGrath JJ, Saha S, Burne TH, Eyles DW. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Steroid Biochemistry And Molecular Biology.* 2010; (121):471-7. DOI:10.1016/j.jsbmb.2010.03.073

19. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Kawasaki K., Noya M, Takahashi D, Urashima M. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2012; 27(2):264-71. DOI: 3233/JPD-150615

20. СенцоваТБ, Ворожко ИВ, Черняк ОО. Распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена VDR при артериальной гипертензии у больных ожирением. *Вопросы Диетологии.* 2017; (4):11-15 [Sentsova TB, Vorozhko IV, Chernyak OO. Distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers of the VDR gene in patients with arterial hypertension in obese patients. *Questions of Dietology.* 2017; (4): 11-15. (In Russian)]

21. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anneli P, de Boer IH, Mangino M, Kato B, Smyth DJ, Booth SL, Jacques PF, Burke GL, Goodarzi M, Cheung CL, Wolf M, Rice K, Goltzman D, Hidiroglou N, Ladouceur M, Wareham NJ, Hocking LJ, Hart D, Arden NK, Cooper C, Malik S, Fraser WD, Hartikainen AL, Zhai G, Macdonald HM, Forouhi NG, Loos RJ, Reid DM, Hakim A, Dennison E, Liu Y, Power C, Stevens HE, Jaana L, Vasani RS, Soranzo N, Bojunga J, Psaty BM, Lorentzon M, Forouhi T, Harris TB, Hofman A, Jansson JO, Cauley JA, Uitterlinden AG, Gibson Q, Jarvelin MR, Karasik D, Siscovick DS, Econs MJ, Kritchevsky SB, Florez JC, Todd JA, Dupuis J, Hyppönen E, Spector TD. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010; 376(9736):180-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0

22. Wjst M, Altmüller J, Faus-Kessler T, Braig C, Bahnweg M, André E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signaling pathway. *Respiratory Research.* 2006; 7(1): 60. DOI:10.1186/1465-9921-7-60

23. Berry DJ, Vimalaswaran KS, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Evaluation of Genetic Markers as Instruments for Mendelian Randomization Studies on Vitamin D. *PLoS One.* 2012; 7(5): e37465.

24. Fang Y, van Meurs JBJ, Arp P, van Leeuwen JPT, Hofman A, Pols HA P., Uitterlinden Vitamin D Binding Protein Genotype and Osteoporosis. *Calcified Tissue International.* 2009; 85(2): 85–93. DOI:10.1007/s00223-009-9251-9

25. Berlanga-Taylor AJ, Knight JC. An integrated approach to defining genetic and environmental determinants for major clinical outcomes involving vitamin D.

Molecular Diagnosis and Therapy. 2014; 18(3): 261–272. DOI: 1007/s40291-014-0087-2

26. Abbas S, Linseisen J, Slanger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. The Gc2 allele of the vitamin D binding protein is associated with a decreased postmenopausal breast cancer risk, independent of the vitamin D status. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2008; 17(6): 1339-1343. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0162

27. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2011.1132 p.

28. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская Ассоциация Эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр Министерства здравоохранения РФ». М., 2015. [Clinical recommendations. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Russian Association of Endocrinologists. FGBU Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. М., 2015. (In Russian)]

29. Лифшиц ГИ, Филипенко МЛ, Шевела АИ. Персонализированная медицина. Лечить не болезнь, а больного. *Наука из Первых Рук*. 2012; 2 (44): 58-65. [Lifshits GI, Filipenko ML, Shevela AI. Personalized

medicine. To treat not illness, but the patient. *Science First-Hand*. 2012; 2 (44): 58-65. (In Russian)]

30. Зеленская ЕМ, Кох НВ, Слепухина АА, Лифшиц ГИ. Фундаментальные основы нутригенетики. В сборнике: *Актуальные вопросы нутрициологии, биотехнологии и безопасности пищевых материалов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием*. 2017: 61-64. [Zelenskaya EM, Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Fundamental foundations of nutrigenetics. In the collection: *Current Issues Of Nutritional, Biotechnology And Food Safety Materials Of The All-Russian Conference Of Young Scientists With International Participation*. 2017: 61-64. (In Russian)]

Сведения об авторах

Зеленская Елена Михайловна, м.н.с., Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8; тел.: +7(913)7183411; e-mail: helenzlnsk@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9513-0366>

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8; тел.: +7(913)9071619; e-mail: gl62@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Author information

Elena M. Zelenskaya, researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 8 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(913)7183411; e-mail: helenzlnsk@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9513-0366>

Galina I. Lifshits, Dr.Med.Sci., professor, Head of the Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 8 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(913)9071619; e-mail: gl62@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Поступила 01.08.2018 г.

Принята к печати 22.10.2018 г.

Received 01 August 2018

Accepted for publication 22 October 2018