

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №1

2017



ОБЗОРЫ

УДК 615.356:575

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ВИТАМИНА D НА СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ 25(OH)D (ОБЗОР)

© Майлян Э.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкая Народная Республика, 283003, Донецк, пр-т Ильича, 16

Резюме: основными факторами, оказывающими существенное влияние на показатели насыщенности организма человека витамином D, являются интенсивность ультрафиолетового облучения кожных покровов и уровень его потребления с пищевыми продуктами или в виде добавок и лекарственных препаратов. Не меньшее значение имеют и генетические факторы. Вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23-43% до 77-80%. В качестве основных генов кандидатов, мутации в которых влияют на концентрации 25(OH)D, определены гены GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. Знание генетических факторов, которые влияют на уровни 25(OH)D, может иметь важное практическое значение для выявления лиц, подверженных риску дефицита витамина D, и индивидуализации лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ген, полиморфизмы, витамин D

GENETIC POLYMORPHISMS OF GENES OF VITAMIN D SYSTEM INFLUENCE ON 25(OH)D SERUM LEVEL (REVIEW)

Maylyan E.A.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk People's Republic, 283003, Donetsk, Ilich Av., 16

Summary: the major factors having significant effect on vitamin D saturation indicators are ultra-violet radiation intensity and level of its consumption with foodstuff or nutritional supplements and medicinal preparations. But genetic factors are also important. The genotype contribution to 25(OH)D serum indicators fluctuations makes from 23-43% to 77-80%. As the main genes that cause influence to the 25(OH)D concentration through the their mutations are GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7. The knowledge of genetic factors which influence 25(OH)D levels can have important practical value for identification of the persons with vitamin D deficiency risk, and treatment-and-prophylactic actions individualization.

Key words: gene, polymorphisms, vitamin D

Введение

Витамин D (VD) – это группа биологически активных жирорастворимых соединений, включающая более 50 метаболитов, которые образуются под воздействием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений из стероидов [25]. С точки зрения эволюции VD считается наиболее древним из известных в настоящее время гормонов. Чрезвычайно важное его значение для организма человека обусловлено его многочисленными эффектами на различные органы и ткани посредством регуляции около 2000 генов [22].

VD приобретает биологическую активность гормона только после ряда превращений, происходящих поэтапно в печени и почках [6]. Поступающий с пищей (D₂), или синтезируемый в коже под воздействием ультрафиолета (D₃) VD поступает в печень (рис.). Индуцированный ультрафиолетом синтез витамина D₃ в коже из 7-дегидрохолестерина катализируется DHCR7 (НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестеринредуктаза). В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) происходит преобразование VD в прогормональные его формы 25(OH)D₃ (кальцидиол) и 25(OH)D₂ (эргокальцидол). Последние являются основными циркулирующими формами VD, которые через кровоток поступают в почки.

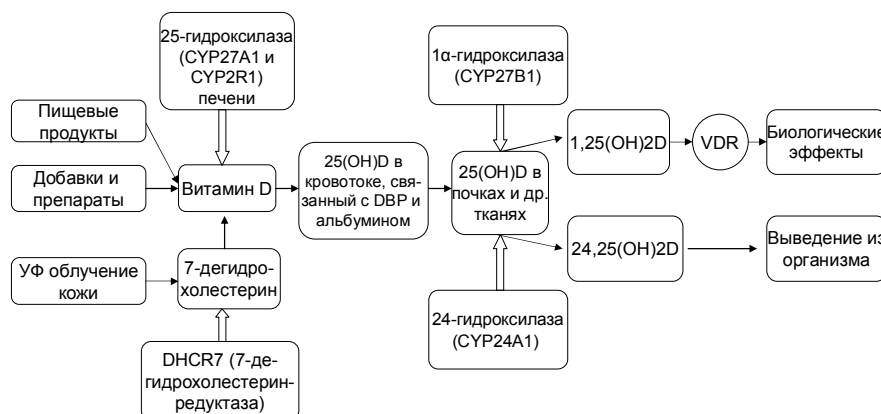


Рис. Краткая схема метаболизма витамина D

Важно отметить, что определение лабораторными методами сывороточного уровня прогормона 25(OH)D является наиболее приемлемым, надежным и клинически значимым для оценки насыщенности VD организма человека [6]. Из всех метаболитов витамина именно 25(OH)D наилучшим образом коррелирует с минеральной плотностью костной ткани, уровнем кальция в сыворотке крови и интенсивностью секреции паратиреоидного гормона. Кроме того, период полураспада 25(OH)D достаточно длительный и составляет около 15 суток, что также делает его предпочтительным для оценки VD-статуса.

В циркуляции всего лишь 0,2-0,6% молекул 25(OH)D находится в свободном состоянии [10], подавляющая же их часть связана с DBP – белком, связывающим витамин D (80-90%), и альбумином (10-20%). В клетках проксимальных отделов канальцев коры почек и некоторых других тканях из поступивших молекул 25(OH)D в результате реакции, катализируемой митохондриальным ферментом 1α-гидроксилазой (CYP27B1), образуются активные гормональные формы VD – 1,25(OH)₂D: кальцитриол (1,25-дигидровитамин D₃) и эргокальцитриол (1,25-дигидровитамин D₂). Для предотвращения чрезмерного синтеза 1,25(OH)₂D индуцирует активность 24-гидроксилазы (CYP24A1). 24-гидроксилаза участвует в преобразовании 1,25(OH)₂D в биологически неактивную кальцитроевую кислоту 24,25-(OH)₂D₃, которая является конечным продуктом метаболизма VD и выделяется с желчью [6].

Биологическая роль витамина D

Геномные эффекты 1,25(OH)₂D реализуются через соответствующие рецепторы – ядерные рецепторы витамина D (VDR). Основная функция VD заключается в стимуляции абсорбции кальция и фосфора клетками эпителия тонкого кишечника, которые обладают вышеуказанными рецепторами [6, 12]. Кроме того, к настоящему времени не остается сомнений в том, что VD также непосредственно участвует в метаболизме костной ткани, прямо воздействуя на ее клеточные элементы через присутствующие в хондроцитах, остеобластах, остеоцитах и остеокластах рецепторы VDR [9].

Таким образом, результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия VD, подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани [2, 6]. К настоящему времени не остается сомнений в том, что дефицит данного витамина является важнейшим фактором патогенеза таких заболеваний костной системы, как рахит и остеопороз. Подтверждением этому являются установленные ассоциации показателей риска развития вышеуказанных заболеваний с наличием мутаций в генах, участвующих в метаболизме VD [1, 3, 14, 30]. В связи с этим VD (1,25(OH)₂D) справедливо именуется кальцитропным гормоном, а назначение его препаратов широко используется в медицинской практике для профилактики и лечения соответствующей костной патологии.

Наряду с вышеизложенным, необходимо подчеркнуть, что биологическая роль VD не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли VD в организме человека. Первой и важной предпосылкой для суждения о широком внескелетном спектре эффектов витамина явилось то, что VDR были обнаружены практически во всех тканях человека. Экспрессия VDR почти всеми ядродержащими клетками свидетельствует о важной роли VD в различных физиологических процессах. Кроме того, было установлено, что фермент 1α-гидроксилаза, который обеспечивает синтез 1,25(OH)₂D, присутствует не только в почечных канальцах, кишечнике, костной и хрящевой тканях, но также в клетках кожи, нервной системы,

плаценты, яичек, селезенки, лимфатических узлов, скелетных мышц, легких, печени, в моноцитах, макрофагах и стволовых клетках [20]. Это свидетельствует о наличии других, помимо почек, источников гормональных форм VD и о потребностях в витамине не только клеток кишечника и скелета, но и других тканей и органов человека.

Исследования последних лет позволили установить, что низкий уровень VD ассоциирован с нарушением регуляции ряда белковых факторов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе различных клеток организма человека. Вследствие этого снижение сывороточных концентраций VD (25(OH)D) увеличивает вероятность онкологических заболеваний и способствует более злокачественному их течению [4]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют также о важных эффектах VD на функционирование сердечно-сосудистой системы [5]. В связи с этим низкая концентрация 25(OH)D является независимым фактором риска развития такой патологии как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническая болезнь. Многочисленные исследования подтверждают также роль VD в патогенезе сахарного диабета, а также метаболического синдрома, характеризующегося гипертонией, ожирением, инсулиновой резистентностью и толерантностью к глюкозе [4]. Установлена важная роль VD и в обеспечении функции иммунной системы. Дефицит витамина является одним из факторов развития иммуноопосредованных заболеваний – иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии [4].

Вклад генетических факторов в дисперсию сывороточного уровня 25(OH)D

Дефицит VD представляет широко распространенную проблему в различных регионах мира. Как известно, основными факторами, оказывающими серьезное влияние на показатели насыщенности организма человека витамином, являются интенсивность ультрафиолетового облучения кожных покровов и уровень потребления VD с пищевыми продуктами или в виде добавок и лекарственных препаратов. Однако, следует отметить, что только лишь около 25% индивидуальной изменчивости в плазме крови концентраций 25(OH)D можно объяснить различиями в степени солнечной инсоляции (сезоном года и широтой проживания), особенностями питания и использованием витаминных добавок [29]. Даже если учитывать наряду с источниками поступления VD также такие дополнительные характеристики, как возраст и ожирение, то все они в целом определяют не более 32% вариации уровней 25(OH)D [11].

Поэтому не менее важное влияние на концентрации VD могут оказывать и генетические факторы. Действительно, результаты близнецовых и семейных исследований показывают, что уровень в крови VD в определенной степени находится под генетическим контролем. По различным оценкам вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23-43% до 77-80% [11, 13, 29].

Ассоциации генетических полиморфизмов отдельных генов с концентрациями 25(OH)D

Изучение генетической составляющей, определяющей дисперсию уровней VD, позволило выявить роль ряда генетических полиморфизмов [24, 29]. Исходя из знаний механизмов метаболизма VD и основываясь на результатах экспериментальных исследований, в качестве основных генов кандидатов, мутаций в которых влияют на концентрации 25(OH)D, были определены гены GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7 (никотинамидадениндинуклеотидсинтаза-1/7-дегидрохолестеринредуктаза). Причем, изменения в вышеуказанных генах обнаруживали связи со значениями VD среди лиц различной возраста, пола и расовой принадлежности.

Так, T.J. Wang и соавт. (2010) представили результаты обследования методом полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) 33996 лиц европейского происхождения (США, Канада и страны Европы). Мета-анализ объединил данные 15 исследований и направлен был на изучение влияния мутаций 3-х генов, а именно GC, DHCR7/NADSYN1 и CYP2R1, на уровни VD. С различной степенью достоверности (от $p=4,99 \times 10^{-9}$ до $p=1,9 \times 10^{-109}$) значения сывороточного 25(OH)D ассоциировались с 18-ю однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регионах вышеуказанных генов (rs2282679, rs3755967, rs17467825, rs1155563, rs2298850, rs7041 для гена GC; rs12785878, rs7944926, rs12800438, rs3794060, rs4945008, rs4944957 для гена DHCR7/NADSYN1 и rs10741657, rs2060793, rs1993116, rs12794714, rs10500804, rs7116978 для гена CYP2R1).

Другой мета-анализ включил результаты проведения GWAS в 5 исследованиях, выполненных в США и Финляндии [7]. Суммарное количество обследованных лиц европейского происхождения составило 4501 человек. Анализ полиморфизмов 3-х генов показал, что с уровнями 25(OH)D имели достоверные ассоциации SNP rs2282679, rs7041, rs1155563 (ген GC), rs3829251, rs1790349,

11234027 (ген DHCR7/NADSYN1), rs2060793 и rs1993116 (ген CYP2R1). Наиболее выраженную связь с показателями VD обнаруживал полиморфизм rs2282679 гена GC ($p=1,8 \times 10^{-49}$). При этом наличие его аллеля С определяло низкий VD-статус. Разница в средних уровнях 25(OH)D между носителями двух копий минорного аллеля (генотип CC) и остальными (генотипы AC и AA) колебалась от -6,4 до -34,4% (медиана -18,3%). По сравнению с наличием дикого типа (AA) гена GC, гетерозиготные лица (AC) имели почти в 2 раза более высокий риск (отношение шансов ОШ=1,83) дефицита VD (уровень 25(OH)D <25 нмоль/л). Мутация rs11234027 в гене DHCR7/NADSYN1 также существенно влияла на концентрации 25(OH)D. Минорный гаплотип (AA) данного полиморфизма снижал показатели VD на 7,3-24,9% (в среднем – на 9,5%). В отличие от данного полиморфизма гаплотип AA rs1993116 гена CYP2R1 (частота аллеля А в популяции – 0,39) наоборот увеличивал концентрации 25(OH)D на 12,7-20,0%.

J.J. McGrath и соавт. (2010) опубликовали результаты мета-анализа, включившего 21 исследование. Они продемонстрировали существенную зависимость показателей циркулирующего 25(OH)D от SNP rs4588 и rs7041 гена GC, rs10735810 гена VDR и rs10877012 гена CYP27B1.

Обследование 1199 китайцев также позволило установить ассоциации между мутациями в гене GC и концентрациями VD [16]. Наличие гаплов AA и TT соответственно полиморфизмов rs7041 и rs4588 данного гена существенно ($p<0,0001$) снижало показатели 25(OH)D. В другом исследовании, выполненном в Китае ($n=3210$), также были установлены ассоциации полиморфизмов rs7041 и rs4588 гена GC с низкими уровнями 25(OH)D [17]. Кроме того, изменения показателей 25(OH)D были характерны и для китайцев, имеющих другие полиморфизмы: rs2282679 и rs1155563 в гене GC, rs3829251 и rs1790349 в гене NADSYN1/DHCR7. В то же время rs2060793 гена CYP2R1 показал тенденцию к ассоциации со значениями 25(OH)D среди жителей Шанхая ($p=0,08$).

Z. Zhang и соавт. (2013) при обследовании 2897 здоровых китайцев выполнили скрининг 96 однонуклеотидных полиморфизмов в 18 генах, участвующих в метаболизме VD, с целью изучения их возможного влияния на сывороточные уровни 25(OH)D. Результаты исследования показали существенное влияние на статус VD полиморфизмов в генах GC, CYP2R1 и DHCR7/NADSYN1. В частности, участники исследования с тремя или четырьмя аллелями риска в двух полиморфизмах (GC-rs4588 и CYP2R1-rs10766197) обнаруживали более чем в 2 раза повышенный шанс иметь концентрации 25(OH)D ниже 20 нг/мл (ОШ=2,121, доверительный интервал 95%: 1,586-2,836, $p=6,1 \times 10^{-8}$), по сравнению с теми, у которых отсутствовали аллели риска. Кроме того, факторами риска дефицита VD являлось наличие гаплотипа TGA в полиморфизмах гена GC rs705117-rs2282679-rs1491710, гаплотипа GAGTAC в полиморфизмах гена GC rs842999-rs705120-rs222040-rs4588-rs7041-rs10488854, гаплотипа CA в полиморфизмах гена GC rs1155563-rs222029, а также гаплотипа AAGA в полиморфизмах гена CYP2R1 rs7936142-rs12794714-rs2060793-rs16930609. В противоположность этому протективным явился гаплотип TGGGCC в полиморфизмах гена DHCR7/NADSYN1 rs1790349-rs7122671-rs1790329-rs11606033-rs2276360-rs1629220-rs2282618.

Среди японских детей (возраст до 4 лет) дефицит VD достоверно ассоциировался с наличием полиморфизмов в генах VDR (BSMI), NADSYN1 (rs10898191), GC (rs705117) [15]. В частности, по сравнению с контролем среди детей с низкими значениями в сыворотке крови 25(OH)D в 5,6 раза чаще регистрировался гаплотип BAтS гена VDR (ОШ=5,61, ДИ 95%: 1,92-16,4, $p=0,0014$).

J. Nissen и соавт. (2014) изучили влияние генетических полиморфизмов на уровни в сыворотке крови 25(OH)D среди детского ($n=344$) и взрослого ($n=414$) населения Дании. Исследование позволило выявить ассоциации уровней витамина с рядом SNP в генах CYP2R1, CYP24A1, DHCR7/NADSYN1, GC, VDR. Наиболее многочисленные и выраженные связи были характерны для полиморфизмов гена GC. Существенное ($p=0,01$ - $p<0,0001$) снижение концентраций 25(OH)D (на 9,1-24,4%) было установлено как у детей, так и у взрослых, имеющих SNP rs16846876 (гаплотип TT), rs12512631 (гаплотип TT), rs17467825 (гаплотип GG), rs2282679 (гаплотип CC), rs842999 (гаплотип CC), rs4588 (гаплотип AA), rs222020 (гаплотип CC). Аналогичные результаты были получены при анализе полиморфизмов гена CYP2R1. Со снижением показателей 25(OH)D как в общей группе обследованных, так и в отдельности среди детей и взрослых, сочеталось наличие гаплотипа CC полиморфизма rs7116978 данного гена (снижение уровней 25(OH)D на 13,7% по сравнению с обладателями гаплотипа TT, $p<0,0001$), гаплотипа GG rs10741657 (снижение 25(OH)D на 12,3% по сравнению с обладателями гаплотипа AA, $p<0,0001$), гаплотипа TT rs1562902 (снижение 25(OH)D на 8,1% по сравнению с обладателями гаплотипа CC, $p=0,0005$), гаплотипа AA rs10766197 (снижение 25(OH)D на 10,0% по сравнению с обладателями гаплотипа GG, $p<0,0001$).

W. Wang и соавт. (2014) выполнили анализ результатов обследования 1605 латиноамериканских женщин и установили достоверное влияние на уровни 25(OH)D двух полиморфизмов гена GC (rs7041 и rs2282679) и одного – гена CYP2R1 (rs2060793). Каждый из них в отдельности определял

0,6-3,5% индивидуальной изменчивости концентраций VD. Не менее важными оказались также изменения в гене NADSYN1/DHCR7 (rs12785878T и rs1790349G).

L.T. Hiraki и соавт. (2013) объединили результаты, полученные в 5 исследованиях (n=5575) и проанализировали влияние 4 известных генетических полиморфизмов на уровни 25(OH)D. На основании полученных данных был сделан вывод, что одновременное использование в качестве предикторов мутаций в генах GC (rs2282679), CYP2R1 (rs2060793), CYP24A1 (rs6013897) и DHCR7/NADSYN1 (rs3829251) позволяет объяснить 5,2% дисперсии значений 25(OH)D.

C.D. Engelman и соавт. (2013) при комплексном обследовании 1204 женщин европейского происхождения (возраст 50-79 лет) определили ряд факторов, которые статистически значимо влияют на сывороточный уровень 25(OH)D в постменопаузальный период. Исходя из полученных данных, они составили уравнение, при помощи которого можно предсказывать насыщенность витамином организм женщины. Выбрав в качестве зависимой переменной (предсказываемой) концентрации 25(OH)D, методом пошаговой линейной регрессии были отобраны следующие независимые переменные (предикторы) и определен их вклад в уровни VD: употребление витамина D (вклад 9,5%), окружность талии (7,6%), сезон забора крови (7,1%), значения в сыворотке крови холестерина (1,5%), длительность пребывания на солнце (1,0%), полиморфизмы rs4588 и rs2060793 соответственно генов GC и CYP2R1 (2,4%). Используя разработанную модель на основании вышеуказанных факторов, в том числе отдельных генетических особенностей, авторы смогли объяснить 29,1% вариативности концентраций 25(OH)D у женщин в постменопаузальный возраст. Кроме того, C.D. Engelman и соавт. (2013) сделали очень важный практический вывод, что лица с генетическими факторами риска нуждаются в приеме более высоких доз препаратов VD. Так, среди женщин старше 70 лет, которые принимали VD в дозе 800 МЕ/сут и имели генетические факторы риска только 50% достигали адекватного уровня 25(OH)D в сыворотке крови, тогда как среди лиц с более благоприятным генетическим фоном – в 77% случаев ($p < 0,05$).

Зависимость эффективности назначения препаратов VD от генетических полиморфизмов выявлена и в работе E.L. Vagyu и соавт. (2014). При обследовании 1787 жителей США (возраст 45-75 лет) было установлено, что прирост уровней 25(OH)D в результате приема в течение года препаратов VD (1000 МЕ/сутки) и кальция карбоната (1200 мг/сутки) существенно зависел от полиморфизмов rs10766197 (ген CYP2R1), rs6013897 (ген CYP24A1) и rs7968585 (ген VDR).

Заключение

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что циркулирующие уровни 25(OH)D, которые отражают насыщенность организма VD, на 23-80% зависят от генетических факторов. Однако к настоящему времени определен лишь частично перечень генов, мутации в которых влияют на VD-статус. Возможно, наши представления о генетической архитектуре уровней 25(OH)D будут расширены благодаря выполнению крупномасштабных генетических исследований, анализу взаимодействий «ген-ген», «ген-внешние факторы», проведению эпигенетических наблюдений и т.д. В любом случае на данный момент можно констатировать, что расшифрована лишь незначительная часть наследуемости вышеуказанного признака, а дальнейшие исследования в этой области, по всей видимости, обеспечат лучшее понимание механизмов регуляции метаболизма витамина D.

Механизмы влияния выявленных генетических полиморфизмов на метаболизм VD установлены не до конца. По всей видимости, их изучение, направление научного поиска должны определяться функцией исследуемых генов. В частности считается, что генетические варианты гена GC продуцируют молекулы DBP, которые отличаются по показателям их сродства к 25(OH)D [21]. Кроме того, установлено влияние мутаций в гене GC на концентрации в сыворотке DBP [18]. В частности, определено, что самые высокие уровни DBP обнаруживаются у обладателей варианта гена Gc1-1 (272,0±2,0 мг/л), а самые низкие характерны для носителей Gc2-2 (226,0±2,0 мг/л). В связи с вышеизложенным, генетические полиморфизмы гена GC могут влиять на эффективность транспортировки вышеуказанного метаболита VD и его биодоступность в тканях организма человека, где происходит преобразование 25(OH)D в активную гормональную форму – 1,25(OH)₂D.

Другим примером возможного механизма влияния установленных генетических полиморфизмов на метаболизм VD может быть снижение или повышение активности 7-дегидрохолестерина в результате мутаций в гене DHCR7/NADSYN1. Обусловленное генетическими изменениями снижение продукции вышеуказанного фермента сопровождается пониженным синтезом VD в кожных покровах и, в конечном итоге, неблагоприятными последствиями для организма человека. Положительные же генетические вариации гена DHCR7 с точки зрения эволюции является

адаптационными и направлены на повышение активности вышеуказанного фермента и увеличение синтеза VD в кожных покровах под воздействием ультрафиолетовых лучей, что обуславливает снижение количества дефицитных по витамину лиц, особенно проживающих в существенно удаленных от экватора регионах [28].

Так или иначе, имеющиеся к настоящему времени результаты исследований свидетельствуют, с одной стороны, о необходимости проведения дальнейших исследований и открытия новых генетических механизмов регуляции метаболизма VD. С другой стороны, знание генетических факторов, которые влияют на уровни 25(OH)D, может иметь важное значение для выявления лиц, подверженных риску дефицита витамина D. Поэтому можно говорить о том, что полученные данные имеют уже сейчас определенную практическую значимость и открывают перспективы для индивидуализации лечебно-профилактического использования препаратов VD [27]. Кроме всего прочего, несомненно, приведенные результаты исследований дают обоснованное объяснение, по крайней мере отчасти, установленному влиянию генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме VD, на развитие остеопороза и других заболеваний человека, в патогенезе которых доказана роль вышеуказанного витамина. В том числе можно говорить о том, что мутации в вышеуказанных генах могут косвенно через воздействие на сывороточные уровни 25(OH)D влиять на костную массу, снижая или повышая риск остеопороза, на регуляцию сердечно-сосудистой и эндокринной систем, на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, на функцию врожденного и адаптивного иммунитета и т.д.

Литература

1. Майлян Э.А. Мультифакторность этиопатогенеза остеопороза и роль генов канонического WNT-сигнального пути // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – №2. – С. 15-19.
2. Майлян Э.А. Современные представления об этиологии и патогенезе постменопаузального остеопороза // Проблемы остеологии. – 2015. – Т.18, №2. – С. 3-11.
3. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С. 33-40.
4. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2014. – №1-2. – С. 19-25.
5. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Экстракелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2015. – №1. – С. 43-51.
6. Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И. и др. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. – Киев, 2015. – 262 с.
7. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels // Human Molecular Genetics. – 2010. – V.19, N13. – P. 2739-2745.
8. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – V.99, N10. – P. 2133-2137.
9. Bikle D.D. Vitamin D and bone // Current Osteoporosis Reports. – 2012. – V.10, N2. – P. 151-159.
10. Bikle D.D., Gee E., Halloran B., Haddad J.G. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease // The Journal of Clinical Investigation. – 1984. – V.74. – P. 1966-1971.
11. Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K. et al. Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations // The Journal of Nutrition. – 2013. – V.143, N1. – P. 17-26.
12. Fleet J.C., Schoch R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2010. – V.47, N4. – P. 181-195.
13. Hiraki L.T., Major J.M., Chen C. et al. Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D // Genetic Epidemiology. – 2013. – V.37, N1. – P. 92-98.
14. Jia F., Sun R.F., Li Q.H. et al. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2013. – V.17, N1. – P.30-34.
15. Kitanaka S., Isojima T., Takaki M. et al. Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children // Endocrine Journal. – 2012. – V.59, N11. – P. 1007-1014.
16. Li L.H., Yin X.Y., Wu X.H. et al. Serum 25(OH)D and vitamin D status in relation to VDR, GC and CYP2R1 variants in Chinese // Endocrine Journal. – 2014. – V.61, N2. – P. 133-141.
17. Lu L., Sheng H., Li H. et al. Associations between common variants in GC and DHCR7/NADSYN1 and vitamin D concentration in Chinese Hans // Human Genetics. – 2012. – V.131, N3. – P. 505-512.
18. Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2013. – V.50, N1. – P. 1-22.

19. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2010. – V.121, N1-2. – P. 471-477.
20. Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D // *The Clinical Biochemist Reviews*. – 2010. – V.31, N4. – P. 129-138.
21. Speeckaert M.M., Speeckaert R., van Geel N., Delanghe J.R. Vitamin D binding protein: a multifunctional protein of clinical importance // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2014. – V.63. – P. 1-57.
22. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients*. – 2013. – V.5, N1. – P. 111-148.
23. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study // *Lancet*. – 2010. – V.376, N9736. – P. 180-188.
24. Wang W., Ingles S.A., Torres-Mejia G. et al. Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health Disparities Study // *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. – 2014. – V.5, N1. – P. 31-46.
25. Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – V.87, N4. – P. 1087-1091.
26. Zhang Z., He J.W., Fu W.Z. et al. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2013. – V.28, N8. – P. 1784-1792.
27. Carlberg C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D // *Frontiers in Physiology*. – 2014. – N5. – P. 167. – 29.04.14. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010781/>
28. Kuan V., Martineau A.R., Griffiths C.J. et al. DHCR7 mutations linked to higher vitamin D status allowed early human migration to northern latitudes // *BMC Evolutionary Biology*. – 2013. – N13. – P. 144. – 09.07.13. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708787/>
29. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults // *PLoS One*. – 2014. – V.9, N2. – e89907. – 27.02.14. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937412/>
30. Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children // *BMC Medical Genetics*. – 2013. – V.14. – P. 101. – 30.09.13. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850708/>

Информация об авторе

Майлян Эдуард Аветнакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики. E-mail: mea095@yandex.ru