



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71

УДК 578.834.1

EDN: OPXUDO

**А.М. Караченова*, Е.Н. Романова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, Чита, Россия

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЕГО РЕЦЕПТОРА (BsmI, FokI) НА ТЯЖЕСТЬ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

A.M. Karachenova*, E.N. Romanova

Chita State Medical Academy, Department of polyclinic therapy with a course of medical rehabilitation, Chita, Russia

Effect of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (BsmI, FokI) and its Concentration on the Severity of Covid-Associated Lung Damage

Резюме

Цель. Выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием витамина D и полиморфизмом гена рецептора витамина D с тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких. **Материалы и методы.** В работе представлены результаты обследования 200 человек через 1 месяц после перенесенного COVID-ассоциированного поражения легких в период с 01 июня по 31 октября 2020 года. Пациенты разделены на группы по 50 человек в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8]; 2-я группа (КТ-2), медиана по возрасту 57,0 [53,1; 57,0]; 3-я группа (КТ-3), медиана по возрасту 52,5 [51,9; 55,0]; 4-я группа (КТ-4), медиана 55,0 [53,2; 56,4]. В группу контроля вошли 56 человек относительно здоровых лиц, не болевших коронавирусной инфекцией, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0]. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. В сыворотке крови исследовали концентрацию общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D). Также проведено молекулярно-генетическое исследование гена рецептора витамина D: 283 A>G (BsmI) и 2 A>G (FokI). **Результаты.** Учитывая полученные результаты у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, можно предположить, что недостаточное содержание в крови общего 25-гидроксивитамина D может являться одним из факторов, способствующих осложненному течению коронавирусной инфекции, а также фактором риска ухудшения течения COVID-19-ассоциированного поражения легких. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G показал преимущественное наследование аллели A и гомозиготы A/A у пациентов с большим уровнем повреждения легочной ткани на фоне COVID-19 инфекции — КТ-3, 4. Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G показало преимущественное наследование гомозиготы A/A среди заболевших по сравнению с группой контроля. При изучении концентрации витамина D у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от полиморфизма генов рецептора витамин D VDR: 283 A>G (BsmI) и VDR: 2 A>G (FokI) отличий не выявлено. **Заключение.** Недостаточное содержание в крови 25(OH)D может являться одним из факторов, способствующих осложненному течению коронавирусной инфекции. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G показал преимущественное наследование аллели A и гомозиготы A/A у более тяжелой категории пациентов — с объемом повреждения легочной ткани более 50 % (КТ-3, 4) на фоне COVID-19 инфекции. Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G выявило среди заболевших наиболее распространенное носительство гомозиготы A/A по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированное поражение легких, полиморфизм гена рецептора витамина D: 283 A>G (BsmI) и 2 A>G (FokI)

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Анастасия Михайловна Караченова, e-mail: b_a_m_2010@mail.ru

*Contacts: Anastasia M. Karachenova, e-mail: b_a_m_2010@mail.ru

Источники финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР

Статья получена 26.12.2023 г.

Принята к публикации 26.01.2024 г.

Для цитирования: Караченова А.М., Романова Е.Н. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЕГО РЕЦЕПТОРА (BsmI, FokI) НА ТЯЖЕСТЬ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(1): 63-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71. EDN: OPXUDO

Abstract

Objective. To identify the relationship between the serum vitamin B content and the polymorphism of the vitamin B receptor gene with the severity of the course of COVID-19-associated lung damage.

To identify the relationship between serum vitamin D content and polymorphism of the vitamin D receptor gene with the severity of COVID-19-associated lung damage. **Materials and methods.** The paper presents the results of an examination of 200 people, after 1 month suffering COVID-associated lung damage in the period from June 1 to October 31, 2020. The patients were divided into groups of 50 people depending on the degree of lung damage based on the results of computed tomography: group 1 (CT-1), median by age was 51.5 [50.5; 54.8]; group 2 (CT-2), median by age 57.0 [53.1; 57.0]; group 3 (CT-3), median by age 52.5 [51.9; 55.0]; group 4 (CT-4), median 55.0 [53.2; 56.4]. The control group included 56 relatively healthy people who did not have coronavirus infection; the median age was 55.0 [51.1; 55.0]. All groups were comparable in age and gender. The concentration of total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was studied in blood serum. A molecular genetic study of the vitamin D receptor gene was also carried out: 283 A>G (BsmI) and 2 A>G (FokI). **Results.** It was revealed that insufficient levels of 25(OH)D in the blood are one of the risk factors for the development of COVID-19 infection, as well as a risk factor for worsening the course of COVID-19-associated lung damage. Analysis of the polymorphism of the vitamin D receptor gene VDR: 283 A>G showed the predominant inheritance of allele A and homozygote A/A in patients with a high level of damage to lung tissue due to COVID-19 infection — KT-3, 4. Study of polymorphism of the vitamin D receptor gene VDR: 2 A>G showed preferential inheritance of homozygote A/A among patients compared to the control group. When studying the concentration of vitamin D in patients with COVID-19-associated lung damage depending on the polymorphism of the vitamin D receptor genes VDR: 283 A>G (BsmI) and VDR: 2 A>G (FokI), no differences were found. **Conclusion.** Insufficient levels of 25(OH)D in the blood may be one of the factors contributing to the complicated course of coronavirus infection. Analysis of the vitamin D receptor gene polymorphism VDR: 283 A>G showed preferential inheritance of the A allele and homozygote A/A in a more severe category of patients — with more than 50 % damage to the lung tissue (CT-3, 4) against the background of COVID-19 infection. A study of the polymorphism of the vitamin D receptor gene VDR: 2 A>G revealed the most common carriage of the A/A homozygote among patients compared to the control group.

Key words: COVID-19-associated lung damage, vitamin D receptor gene polymorphism: 283 A>G (BsmI) and 2 A>G (FokI)

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The work was carried out with the financial support of the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the approved research plan

Article received on 26.12.2023

Accepted for publication on 26.01.2024

For citation: Karachenova A.M., Romanova E.N. Effect of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (BsmI, FokI) and its Concentration on the Severity of Covid-Associated Lung Damage. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(1): 63-71. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-1-63-71. EDN: OPXUDO

Введение

Витамин D является одним из важнейших регуляторов иммунитета [1, 2]. Дефицит и недостаточность витамина D, встречающиеся у 80 % россиян, связаны с нарушениями функционирования врожденного и приобретенного иммунитета, что приводит к повышенному риску заражения вирусными и бактериальными инфекциями. На фоне недостаточности витамина D у пациентов значительно снижается резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям (ОРВИ, грипп, ринит, бронхит, обструктивные заболевания легких) [2, 3].

Последние исследования, проведенные в период и после пандемии COVID-19, показали, что недостаток и дефицит витамина D у больных может являться одним из факторов, повышающих заболеваемость и ухудшающих течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [4-6]. Установлено, что существует несколько механизмов,

посредством которых витамин D может влиять на уменьшение риска бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер, за счет влияния на естественный клеточный и гуморальный иммунитет [7]. Активная форма витамина D (кальцитриол 1,25(OH)₂D₃) способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, TNFα, хемокинов CXCL8, CXCL10), стимулирует синтез антимикробных пептидов (кателицидин, дефензин), которые обладают противовирусными свойствами [3, 8]. Также, одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов, что является врожденным иммунным ответом. Кроме того, витамин D супрессирует выработку IL-2 и IFγ T-хелперами 1 типа и стимулирует продукцию цитокинов T-хелперами 2 типа [9]. Учитывая участие витамина D в активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, считается, что он контролирует количество мРНК (матричная

рибонуклеиновая кислота) и экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2, отвечающих за защитную функцию в отношении различных респираторных инфекций [10]. В отношении SARS-CoV-2 необходимо отметить, что витамин D способен супрессировать предполагаемые адгезивные молекулы (DPP-4/CD26) для проникновения вируса в клетку [6, 10]. Действие витамина D на организм осуществляется при участии VDR (vitamin D receptor — рецептор к витамину D), локализованном на хромосоме 12, локус 12q13.11 [11]. VDR специфически активируется кальцитриолом и приводит к изменениям экспрессии более 2700 генов человека [2, 3]. Проведенный О.А. Громовой и др. полногеномный системно-биологический анализ связывания VDR позволил им произвести систематизацию биологических ролей витамина D для осуществления в дальнейшем лечения и профилактики различного спектра заболеваний [12]. Таким образом, было выявлено, что в поддержке противовирусного иммунитета участвуют как минимум 155 белков, экспрессия генов которых регулируется рецептором к витамину D [3, 12].

Для гена рецептора витамина D характерен полиморфизм, т.е. существование различных аллельных вариантов этого гена в популяции [13, 14]. Ген VDR, который локализован на хромосоме 12q13.11, содержит ряд однонуклеотидных полиморфизмов, в том числе полиморфизм 283 A>G (BsmI) (rs1544410), полиморфизм 2 A>G (FokI) (rs2228570). В отечественной литературе данных по изучению взаимосвязи респираторной патологии и полиморфизмов BsmI и FokI гена VDR нет, но есть исследования зарубежные, которые рассматривают данную взаимосвязь с бронхолегочными заболеваниями [11].

Цель исследования

Выявить взаимосвязь между сывороточным содержанием витамина D и полиморфизмом гена рецептора витамина D с тяжестью течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.

Материалы и методы

В исследование были включены 200 пациентов после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких в период с 01 июня по 31 октября 2020 года через 1 месяц после выписки из моноstationаров г. Читы. Пациенты были разделены на группы по 50 человек, в зависимости от степени поражения легких по результатам проведения компьютерной томографии: 1-я группа (КТ-1), медиана по возрасту составила 51,5 [50,5; 54,8]; 2-я группа (КТ-2), медиана по возрасту 57,0 [53,1; 57,0]; 3-я группа (КТ-3), медиана по возрасту 52,5 [51,9; 55,0]; 4-я группа (КТ-4), медиана 55,0 [53,2; 56,4]. В исследование включались пациенты, у которых диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден при обнаружении РНК вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Corona Virus 2) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Критериями исключения являлись:

лимфо-, миелопролиферативные заболевания, системные заболевания, по поводу которых назначалась иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция, хроническая алкогольная интоксикация, беременность, прием препаратов витамина D.

В группу контроля были включены 56 относительно здоровых лиц, не болевших ранее коронавирусной инфекцией и другими острыми респираторными заболеваниями за последние 3 месяца, медиана по возрасту составила 55,0 [51,1; 55,0]. Все исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Содержание витамина D (уровень общего 25-гидроксивитамина D) сыворотки крови определяли методом иммунохимического анализа после сбора образцов сыворотки у всех участников исследования. Определение уровня 25(OH)D сыворотки крови выполняли коммерческими наборами на иммунохимическом анализаторе «Access 2» («Beckmancoulter», США). Молекулярно-генетические исследования гена рецептора витамина D 283 A>G (BsmI) (rs1544410) и 2 A>G (FokI) (rs 2228570) проводилось методом полимеразной цепной реакции с аллель специфичными праймерами (LEGEND plex™). Выделение ДНК осуществлялось методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (PCR-RT) и ПЦР с электрофоретической детекцией результатов («ДНК-Технология»).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Перед проведением комплекса исследований было получено информированное добровольное согласие пациентов, работа выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (2013).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (IC MJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Нормальность распределения признаков при численности исследуемых групп более 50 человек оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения количественных признаков трех независимых групп использовали Критерий Краскелла-Уоллеса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для попарного сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона,

позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. При малых выборках предпочтение отдавали определению критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий Крамера (V). Распределение частот генотипов рецептора витамина D 283 A>G (BsmI) и 2 A>G (FokI) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга [14].

Результаты и их обсуждение

При анализе концентрации витамина D в исследуемых группах было выявлено меньшее его содержание у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в сравнении с группой контроля. По сравнению с 1 группой — в 1,2 [1,14;1,22] раза ($p < 0,001$), со 2 группой — в 1,3 [1,22; 1,31] раза ($p < 0,001$), с 3 группой — в 1,4 [1,29; 1,38] раза ($p < 0,001$) и с 4 группой — в 1,4 [1,34; 1,45] раза ($p < 0,001$) (таблица 1). Также выявлено более низкое содержание витамина D в группах пациентов с большим поражением легочной ткани — в 3 (КТ-3) и 4 (КТ-4) по сравнению с 1 группой (КТ-1) в 1,12 [1,09; 1,17] и 1,17 [1,13; 1,23] раза соответственно ($p < 0,001$), в 4 (КТ-4) по сравнению со 2 (КТ-2) в 1,12 [1,06; 1,15] раза ($p < 0,001$) (таблица 1).

В соответствии с Клиническими рекомендациями по дефициту витамина D от 2021 года [16] у взрослых, оценка содержания витамина D у пациентов соответствовала следующим критериям: дефицит витамина D — уровень 25(OH)D в крови < 20 нг/мл, недостаточность витамина D — уровень 25(OH)D в крови

≥ 20 и < 30 нг/мл, целевые значения витамина D — 30–60 нг/мл. В нашем исследовании снижение содержания витамина D было выявлено у 184 пациентов (92%). При этом в 1 группе пациентов с КТ-1 у 41 (82%), во 2-ой группе (КТ-2) у 46 пациентов (92%), в 3 группе (КТ-3) у 48 пациентов (96%), в 4 группе (КТ-4) у 49 (98%) исследуемых. В том числе, дефицит витамина D был определен у 2 пациентов из группы с КТ-3 (4%) и у 7 пациентов (14%) из группы КТ-4. В группе контроля у большей части исследуемых регистрировались целевые значения 25(OH)D (87,5%), в отличие от пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Этот показатель выше по сравнению с 1 группой в 4,9 раза ($p < 0,001$), со 2 группой в 10,9 раз ($p < 0,001$), с 3 группой в 21,9 ($p < 0,001$), с 4 группой в 43,8 раз ($p < 0,001$) (таблица 2).

При анализе между группами пациентов, в зависимости от тяжести течения COVID-19-ассоциированного поражения легких целевые уровни витамина D в 1 группе исследуемых (КТ-1) по сравнению с 3 (КТ-3) и 4 (КТ-4) группами определялись соответственно в 4,5 ($p=0,03$) и 9 раз ($p=0,02$) чаще (таблица 2).

При проведении корреляционного анализа установлено, что между уровнем 25(OH)D и объёмом поражения легочной ткани имеется умеренная обратная связь ($V=-0,46$, $p < 0,001$).

Таким образом, можно предположить, что снижение концентрации витамина D в сыворотке крови является одним из факторов риска развития коронавирусной инфекции, а также фактором риска ухудшения течения COVID-19-ассоциированного поражения легких.

При изучении литературных данных имеются сходные с нашими результатами сведения о том, что более высокие концентрации витамина D в сыворотке крови связаны со сниженным риском и тяжестью течения COVID-19 инфекции [17]. Также есть исследования,

Таблица 1. Концентрация витамина D в крови у пациентов исследуемых групп
Table 1. The concentration of vitamin D in the blood of patients of the studied groups

Исследуемые группы/ Groups	Концентрация витамина D, нг/мл/ Vitamin D concentration, ng/ml Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика/ Statistics		
		Краскелла-Уоллиса/ Kruskal-Wallis	Манна-Уитни / Manna-Whitney	
			Сравнение с группой контроля/ Comparison with control group	Сравнение исследуемых групп/ Comparison of groups studied
Группа контроля/Control group, n=56	κ 33,17 [32,46; 33,53]			$U_{1,2}=907,0$, $P_{1,2}=0,02$;
Группа 1 (КТ-1)/Group 1, n=50	1 27,53 [27,41; 28,43]	H=130,53, df=4, P < 0,001.	$U_{к-1}=397,5$, $P_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=172,0$, $P_{к-2}<0,001$; $U_{к-3}=96,5$, $P_{к-3}<0,001$; $U_{к-4}=73,5$, $P_{к-4}<0,001$.	$U_{1,3}=512,0$, $P_{1,3}<0,001$;
Группа 2 (КТ-2)/Group 2, n=50	2 26,41 [25,65; 26,61]			$U_{1,4}=421,0$, $P_{1,4}<0,001$;
Группа 3 (КТ-3)/Group 3, n=50	3 24,54 [24,23; 25,11]			$U_{2,3}=861,0$, $P_{2,3}=0,007$;
Группа 4 (КТ-4)/Group 4, n=50	4 23,51 [23,17; 24,19]			$U_{2,4}=702,0$, $P_{2,4}<0,001$;
				$U_{3,4}=1010,0$, $P_{3,4}=0,1$.

Примечание: статистическая значимость различий между: $P_{к-1}$ — группой контроля и 1 группой; $P_{к-2}$ — группой контроля и 2 группой; $P_{к-3}$ — группой контроля и 3 группой; $P_{к-4}$ — группой контроля и 4 группой; $P_{1,2}$ — между 1 и 2 группами пациентов; $P_{1,3}$ — между 1 и 3 группами пациентов; $P_{1,4}$ — между 1 и 4 группами пациентов; $P_{2,3}$ — между 2 и 3 группами пациентов; $P_{2,4}$ — между 2 и 4 группами пациентов; $P_{3,4}$ — между 3 и 4 группами пациентов
Note: the statistical significance of the differences between: $P_{к-1}$ — control group and group 1; $P_{к-2}$ — control group and group 2; $P_{к-3}$ — control group and group 3; $P_{к-4}$ — control group and group 4; $P_{1,2}$ — between 1 and 2 groups of patients; $P_{1,3}$ — between 1 and 3 groups of patients; $P_{1,4}$ — between 1 and 4 groups of patients; $P_{2,3}$ — between 2 and 3 groups of patients; $P_{2,4}$ — between 2 and 4 groups of patients; $P_{3,4}$ — between 3 and 4 groups of patients

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от уровня концентрации витамина D
 Table 2. Characteristics of patients depending on the level of vitamin D concentration

Исследуемые группы/ Groups		Кол-во пациентов с пониженным уровнем 25(ОН)D (менее 30 нг/мл)/ Number of patients with low 25(ОН)D levels (less than 30 ng/ml)	Кол-во пациентов с целевым уровнем 25(ОН)D (от 30 до 60 нг/мл)/ Number of patients with target level 25(ОН)D (from 30 to 60 ng/ml)	Тестовая статистика/ Statistics p χ^2
Группа контроля/Control group, n=56	к	12,5 % (7/56)	87,5 % (49/56)	$\chi^2_{к-1}=51,5$; $p_{к-1}<0,001$; $\chi^2_{к-2}=66,8$; $p_{к-2}<0,001$;
Группа 1 (КТ-1)/ Group 1, n=50	1	82 % (41/50)	18 % (9/50)	$\chi^2_{к-3}=24,1$; $p_{к-3}<0,001$; $\chi^2_{к-4}=23,58$; $p_{к-4}<0,001$.
Группа 2 (КТ-2)/Group 2, n=50	2	92 % (46/50)	8 % (4/50)	$\chi^2_{1-2}=1,4$; $p_{1-2}=0,14$; $\chi^2_{1-3}=5,01$; $p_{1-3}=0,03$;
Группа 3 (КТ-3)/Group 3, n=50	3	96 % (48/50)	4 % (2/50)	$\chi^2_{1-4}=5,4$; $p_{1-4}=0,02$. $F_{2-3}=0,7$; $p_{2-3}=0,68$
Группа 4 (КТ-4)/Group 4, n=50	4	98 % (49/50)	2 % (1/50)	$F_{2-4}=1,47$; $p_{2-4}=0,21$ $F_{3-4}=0,6$; $p_{3-4}=0,62$

Примечание: см. таблицу 1
 Note: see table 1

свидетельствующие, что витамин D активирует иммунные клетки, которые в дальнейшем используются для производства иммунных пептидов и белков — кателицидинов и дефензинов, которые обладают широким противомикробным и противовирусным спектром действия [18, 19].

В свою очередь, также представляет интерес изучение взаимосвязи содержания витамина D с известными полиморфизмами гена витамина D в зависимости от тяжести течения COVID-19-ассоциированного поражения легких. В нашем исследовании удалось провести генетические исследования у 156 пациентов, в связи с чем сравнение групп проводилось между 1, 2 (КТ-1,2) — I группа и 3, 4 (КТ-3,4) — II группа.

При анализе полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких выявлено, что аллель G чаще встречается у пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани (КТ-1,2) по сравнению с контролем в 1,2 раза ($p < 0,03$; ОШ=0,6). Также выявлено, что у пациентов с меньшим объемом поражения легочной ткани (КТ-1,2) превалирует носительство аллели G в 1,4 ($p < 0,001$; ОШ=2,5) по сравнению с группой сравнения (КТ-3,4). У пациентов с большим объемом поражения легочной ткани (КТ-3,4) доминирует носительство аллели A в 1,8 раз соответственно ($p < 0,001$; ОШ=0,4). Анализ генотипов полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G показал, что полиморфизм G/G чаще встречается у пациентов с КТ-1,2 в сравнении с контрольной группой в 1,7 раза ($p=0,01$; ОШ=0,4). Исследование полиморфизма A/G показало его более частое носительство у пациентов контрольной группы, в сравнении с пациентами КТ-1,2, в 1,6 раз ($p=0,02$; ОШ=2,3), а в сравнении с группой КТ-3,4 в 1,3 раза ($p=0,12$; ОШ=1,7). Полиморфизма A/A встречался преимущественно у более тяжелых пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких (II группа), в 2,8 раза ($p=0,006$; ОШ=0,3) чаще

в сравнении с пациентами, у которых был меньший объем поражения лёгких (I группа) (таблица 3).

Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G у пациентов с поражением легких на фоне перенесенной COVID-19 инфекции показало преимущественное наследование гомозиготы A/A в I и II группах, более частое в сравнении с контролем в 2,6 ($p=0,04$; ОШ=0,3) и 2,5 ($p=0,04$; ОШ=0,4) раз соответственно. Анализ генотипа A/G изучаемого полиморфизма показал преимущественное его наличие у пациентов контрольной группы: в сравнении с I группой в 1,7 раз чаще ($p=0,007$; ОШ=2,7), в сравнении со II группой в 1,6 раз ($p=0,009$; ОШ=2,5) (таблица 3).

При изучении концентрации витамина D у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких в зависимости от полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 283 A>G (BsmI) и VDR: 2 A>G (FokI) отличий не выявлено (таблица 4). Подобные результаты отмечены и в других исследованиях, так Смагина И.В. и др. при изучении больных с рассеянным склерозом выявили снижение концентрации 25-гидроксивитамина D в плазме крови, при этом уровни 25(ОН)D в плазме крови больных с разными генотипами этих полиморфизмов — 283 A>G (BsmI) и VDR: 2 A>G (FokI) значимо не различались [20].

При анализе литературы по изучению генетических предпосылок ассоциации дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией приводятся неоднозначные данные, так Е.В. Шрайнер, С.К. Петухова, А.И. Хавкин и др. не выявили связи между изучаемыми генотипами с тяжестью перенесенной коронавирусной инфекцией [17]. В то же время, В.В. Протас и др. проанализировали информацию о встречающихся различных аллельных комбинациях гена рецептора витамин D VDR: 2 A>G (FokI), в том числе A>G и обобщили данные о взаимосвязи с такими заболеваниями как лихорадка денге, заболеваниями бронхо-легочной системы (бронхиальная астма, туберкулез), болезнь Паркинсона и гепатит В [11,21-25].

Таблица 3. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена рецептора витамин D VDR:283 A>G (BsmI), VDR:2 A>G (FokI) у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких
Table 3. Distribution of the frequency of alleles and genotypes of the vitamin D receptor gene polymorphism VDR:283 A>G (BsmI), VDR:2 A>G (FokI) in patients with COVID-19-associated lung damage

Ген/ Gene	Генотипы и аллели/ Genotypes and alleles	Группа контроля/ Control group n=56	Исследуемые группы/Group		Тестовая статистика/ Statistics	Попарное сравнение исследуемых групп/ Pairwise comparison of study groups		
			I группа (КТ-1, 2) n=74	II группа (КТ-3,4) n=82				
VDR: 283 A>G	G	60,7% (68/112)	73,6% (109/148)	53% (87/164)	$\chi^2=14,21$ $df=2$ $p<0,001$	$\chi^2_{k-1}=4,91; p_{k-1}=0,03;$ $\chi^2_{k-2}=1,59; p_{k-2}=0,21;$ $\chi^2_{1-2}=14,13; p_{1-2}<0,001;$		
	A	39,3% (44/112)	26,4% (39/148)	47% (77/164)				
	G/G	33,9% (19/56)	56,8% (42/74)	32,9% (27/82)			$\chi^2=17,24$ $df=4$ $p=0,002$	$\chi^2_{k-1}=6,67; p_{k-1}=0,01;$ $\chi^2_{k-2}=0,02; p_{k-2}=0,90;$ $\chi^2_{1-2}=8,96; p_{1-2}=0,003;$
	A/G	53,6% (30/56)	33,8% (25/74)	40,2% (33/82)				
	A/A	12,5% (7/56)	9,5% (7/74)	26,8% (22/82)				
VDR:2 A>G	A	39,3% (44/112)	41,2% (61/148)	40,9% (67/164)	$\chi^2=0,11$ $df=2$ $p=0,95$	$\chi^2_{k-1}=0,09; p_{k-1}=0,75;$ $\chi^2_{k-2}=0,07; p_{k-2}=0,79;$ $\chi^2_{1-2}=0,004; p_{1-2}=0,95;$		
	G	60,7% (68/112)	58,8% (87/148)	59,1% (97/164)				
	A/A	8,9% (5/56)	23,0% (17/74)	22% (18/82)			$\chi^2=10,38$ $df=4$ $p=0,035$	$\chi^2_{k-1}=3,53; p_{k-1}=0,04;$ $\chi^2_{k-2}=3,18; p_{k-2}=0,04;$ $\chi^2_{1-2}=0,02; p_{1-2}=0,88;$
	A/G	60,7% (34/56)	36,5% (27/74)	37,8% (31/82)				
	G/G	30,4% (17/56)	40,5% (30/74)	40,2% (33/82)				
				$\chi^2_{k-1}=1,43; p_{k-1}=0,23;$ $\chi^2_{k-2}=1,41; p_{k-2}=0,24;$ $\chi^2_{1-2}=0,001; p_{1-2}=0,97;$				

Примечание: статистическая значимость различий между: p_{k-1} — группой контроля и 1 группой; p_{k-2} — группой контроля и 2 группой; p_{1-2} — между 1 и 2 группами пациентов
Note: statistical significance of differences between: p_{k-1} — control group and group 1; p_{k-2} — control group and group 2; p_{1-2} — between groups 1 and 2 of patients

Таблица 4. Концентрация витамина D у носителей разных генетических полиморфизмов гена рецептора витамин D VDR: 283 A>G (BsmI), VDR: 2 A>G (FokI)

Table 4. Vitamin D concentration in carriers of different genetic polymorphisms of the vitamin D receptor gene VDR: 283 A>G (BsmI), VDR: 2 A>G (FokI)

Ген/ Gene	Генотипы/ Genotypes	Концентрация 25(OH)D, нг/мл/ Concentration of 25(OH) D, ng/ml Me [Q1; Q3]	Тестовая статистика/ Statistics	
			Краскелла-Уоллиса/ Kruskal-Wallis	Манна-Уитни/ Mann-Whitney
				Сравнение исследуемых групп/ Comparison of study groups
VDR: 283 A>G	A/A n=29	26,2 [26,2; 28,3]	H=0,6 $df=2$ $p=0,74$	$U_{1-2}=807,5,$ $p_{1-2}=0,86;$ $U_{1-3}=915,0$ $p_{1-3}=0,44;$ $U_{2-3}=1763,0$ $p_{2-3}=0,26.$
	A/G n=58	27,9 [27,3; 28,5]		
	G/G n=69	26,6 [26,6; 27,9]		
VDR:2 A>G	A/A n=35	26,0 [25,7; 27,1]	H=2,96 $df=2$ $p=0,23$	$U_{1-2}=1011,5,$ $p_{1-2}=0,98;$ $U_{1-3}=1008,0,$ $p_{1-3}=0,48;$ $U_{2-3}=1741,5;$ $p_{2-3}=0,66;$
	A/G n=58	27,9 [27,5; 28,7]		
	G/G n=63	26,6 [26,6; 28,3]		

Примечание: p_{1-2} — статистическая значимость различий между носителями A/A полиморфизма и A/G; p_{1-3} — статистическая значимость различий между носителями A/A полиморфизма и G/G; p_{2-3} — статистическая значимость различий между носителями A/G полиморфизма и G/G
Note: p_{1-2} — statistical significance of differences between carriers of A/A polymorphism and A/G; p_{1-3} — statistical significance of differences between carriers of A/A polymorphism and G/G; p_{2-3} — statistical significance of differences between carriers of A/G polymorphism and G/G

В данных анализа Li, Qian MM и др. зарубежных исследований отражена некоторая связь между наследованием определенных полиморфизмов гена витамина D VDR, в частности rs1544410 (BsmI), rs 2228570 (FokI) и развитием сепсиса на фоне различных патологии [26]. А.М. Пальшиной и др. в проведенном мета-анализе было выявлено, что у пациентов-европеоидов Франции, с наследованием частоты FF генотипа FokI значительно чаще встречается ревматоидный артрит [27, 28]. В российской популяции у пациентов с артериальной гипертензией было проведено изучение распределения генотипов FokI гена VDR, кодирующего рецептор витамина D и установлено, что у лиц с FF- и Ff-генотипами FokI гена VDR заболевание начинается в более раннем возрасте [27, 29]. Мета-анализ полиморфизма гена VDR, в частности интересующих нас FokI и BsmI, при сахарном диабете 1 типа (79 исследований) и 2 типа (44 исследования) выявил наличие высокого риска сахарного диабета 1 типа при наличии В аллеля BsmI и диабета 2 типа — f аллеля FokI [27, 30]. В исследовании Костик М.М. с соавт. bb-генотип BsmI полиморфного маркера гена VDR проявился как маркер неблагоприятного прогноза у мальчиков с ювенильным идиопатическим артритом [31].

Между тем, по различным оценкам вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23-43% до 77-80% [32, 33]. При наличии в генотипе пациента «аллелей риска», т.е. вариантов генотипа, приводящих к снижению количества или функции рецепторов VDR, витамин D не полностью усваивается из крови в клетки, в которых он должен работать. Развиваются нарушения обмена веществ, как при авитаминозе. При этом уровень витамина D в крови может быть нормальным. Частота таких генотипов — 48%, около 7-11% имеют сразу 2 «аллели риска» [32, 33].

К настоящему времени определен лишь частично перечень генов, мутации в которых влияют на статус витамина D [32]. 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. Дальнейшие исследования в этой области, по всей видимости, обеспечат лучшее понимание механизмов регуляции метаболизма витамина D. Механизмы влияния выявленных генетических полиморфизмов на метаболизм витамина D установлены не до конца [32]. Большинство авторов считают, что концентрации сывороточного 25(OH)D зависят как от полиморфизмов генов, так и от внешних факторов (УФ индекс, инсоляция кожи, алиментарный путь поступления), поэтому их следует рассматривать сообща. Тем не менее, особенности полиморфизмов гена рецептора витамин D VDR могут косвенно влиять на функцию врожденного и адаптивного иммунитета. Необходимо дальнейшее изучение особенностей генетического статуса пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением легких, поиск гаплотипов (включающий изучение полиморфизма генов цитокинов и др.) влияющих на тяжесть течения заболевания, в том числе развитие сепсиса.

Выводы

Таким образом, учитывая полученные результаты у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, можно предположить, что недостаточное содержание в крови общего 25-гидрокси-витамина D может являться одним из факторов, способствующих осложненному течению коронавирусной инфекции. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D VDR:283 A>G показал преимущественное наследование аллели А и гомозиготы А/А у более тяжелой категории пациентов — с объемом повреждения легочной ткани более 50% (КТ-3, 4) на фоне COVID-19 инфекции. Изучение полиморфизма гена рецептора витамина D VDR: 2 A>G выявило среди заболевших наиболее распространенное носительство гомозиготы А/А по сравнению с группой контроля.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Караченова А.М.: вклад автора в разработку концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Романова Е.Н.: вклад автора в разработку концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Authors' contributions:

All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Karachenova A.M.: author's contribution to the development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, analysis of literature on the research topic, scientific editing, significant contribution to research work

Romanova E.N.: author's contribution to the development of the concept and design of the study, analysis of literature on the research topic, scientific editing, approval of the final text of the article, significant contribution to research work

Список литературы/References:

- Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017; 85:78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. М., ГЭОТАР-Медиа. 2018; 94 с.
Gromova O.A., Torshin I.Y. U. Vitamin D. A paradigm shift. M., GEOTAR-Media; 2017; 94 p. [In Russian].
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Мальявская С.И. и др. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. *PMЖ.* 2020; 9:32–38.
Gromova O.A., Torshin I.YU., Malyavskaya S.I. On the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19. *BC.* 2020; 9:32-38 [In Russian].
- Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А. и др. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. *Проблемы эндокринологии.* 2021; 67(5):20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>.

- Karonova T.L., Andreeva A.T., Golovatyuk K.A. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021; 67(5):20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820> [In Russian].
5. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Вашукова М.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020; 12(3):21-27. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27. Karonova T.L., Andreeva A.T., Vashukova M.A. Serum 25(OH)D level in patients with COVID-19. *Journal Infectology*. 2020; 12(3):21-27. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27 [In Russian].
 6. Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. и др. Значение витамина D в модуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 и другие коронавирусные инфекции. *Профилактическая медицина*. 2023; 26(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232601195>. Belykh N.A., Solovieva O.A., Anikeeva N.A. Role of vitamin D in modulating the immune response to SARS-CoV-2 and other coronavirus infections. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023; 26(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232601195> [In Russian].
 7. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. *eCollection*. 2018. [Electronic resource]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853961/>. (date of the application: 20.12.2023)
 8. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(4): 1061-1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
 9. White, J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch. Biochem. Biophys*. 2012; 523(1): 58-63. DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.006.
 10. Каронова, Т.Л., Вашукова М.А., Гусев Д.А. и др. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26(3):295-303. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303>. Karonova T.L., Vashukova M.A., Gusev D.A. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020; 26(3):295-303. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303 [In Russian].
 11. Протас В.В., Погосян Г.П., Ли К.Г. и др. Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D. *Вестник Карагандинского университета*. 2021; 4(104):60-70. doi: 10.31489/2021BMG4/60-70.0. Protas V.V., Pogosyan G.P., Li K.G. Characteristics of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Bulletin of Karaganda University*. 2021; 4(104):60-70. doi: 10.31489/2021BMG4/60-70.0 [In Russian].
 12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polnogenomnyy-analiz-saytov-svyazyvaniya-retseptora-vitamina-d-ukazyvaet-na-shirokiy-spektr-potentsialnyh-primeneniy-vitamina-d-v-terapii>. (date of the application: 20.12.2023). Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential uses of vitamin D in therapy. *Medical advice*. 2016. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polnogenomnyy-analiz-saytov-svyazyvaniya-retseptora-vitamina-d-ukazyvaet-na-shirokiy-spektr-potentsialnyh-primeneniy-vitamina-d-v-terapii>. (date of the application: 20.12.2023) [In Russian].
 13. Бухалко М.А., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. и др. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(6):23-28. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28. Bukhalko M.A., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. Significance of gene polymorphism of vitamin D receptor in human pathology. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2017; 62(6):23-28. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28 [In Russian].
 14. Uitterlinden A.G., Fang Y., VanMeurs J.B. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene* 2004; 338:143-156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
 15. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М., Логосфера, 2022; 143 с. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of biomedical research data using the SPSS software package (in accessible language). М, Logosphere. 2022; 143 p. [In Russian].
 16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proekt-federalnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d>. (date of the application: 19.12.2023). Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. Draft clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proekt-federalnyh-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-defitsita-vitamina-d>. (date of the application: 19.12.2023) [In Russian].
 17. Шрайнер Е.В., Петухова С.К., Хавкин А.И. и др. Ассоциация генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*. 2022; 202(6):50-55. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55. Shrayner E. V., Petukhova S. K., Khavkin A.I. Association of genetic prerequisites of vitamin d deficiency with severity of past COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 202(6): 50-55. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55 [In Russian].
 18. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD. et al. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015; 7(4): 3011-3021. DOI: 10.3390/nu7043011.
 19. Jeffery, L.E, Burke F., Mura M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J. Immunol*. 2009; 183(9): 5458-5467. DOI: 10.4049/jimmunol.0803217
 20. Смагина И.В., Ельчанинова Е.Ю., Лунев К.В. и др. Статус витамина D и полиморфизмы генов рецепторов кальцитриола VDR (RS1544410, RS2228570) у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском возрасте. *Неврологический журнал*. 2018; 23(3): 138-143. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-138-143>. Smagina I.V., Elchaninova E.Yu., Lunev K.V. The Vitamin D Status and The Calcitriol Receptor Gene Polymorphisms VDR (RS1544410, RS2228570) In Patients with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurologicheskij Zhurnal (Neurological Journal)* 2018; 23(3): 138-143. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-3-138-143> [In Russian].

21. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020; 12(11):3361. DOI: 10.3390/nu12113361.
22. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Demaret J. Vitamin D and Tuberculosis. *Vitamin D*. 4th edn eBook, Imprint Academic Press. 2017; 915–935.
23. Kalichamy, A., Honap, T., Mulay, A.P. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection. *Human Immunology*. 73; (11):1194–1199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.007>.
24. Hu, W., Wang, L., Chen, B., & Wang, X. Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and Parkinson's disease risk in a Chinese population. *Neuroscience Letters*. 2020; 717:134–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134722>
25. Lee, S.W., Chuang, T.Y., Huang, H.H. VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49 (5):783–787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.12.008>.
26. Li, Qian MM; Li, Wen MD; Chen, Menglu MM. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023; 102(38):35130. doi: 10.1097/MD.00000000000035130.
27. Пальшина А.М., Пальшина С.Г., Сафонова С.Л. и др. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина D и полиморфизм гена рецептора витамина D. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2018; 3(12): 34–42. [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/na-zametku-klinitsistu-sovremennyy-vzglyad-na-metabolizm-vitamina-d-i-polimorfizm-gena-retseptora-vitamina-d> (дата обращения: 20.01.2024).
Pal'shina A.M., Pal'shina S.G., Safonova S.L. Note to clinician: a modern view on vitamin D metabolism and vitamin D receptor gene polymorphism. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Series: Medical Sciences*. 2018; 3(12): 34–42. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/na-zametku-klinitsistu-sovremennyy-vzglyad-na-metabolizm-vitamina-d-i-polimorfizm-gena-retseptora-vitamina-d> (date of application: 20.01.2024) [In Russian].
28. Maalej A. et al. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes & Immunity*. 2005; 6(8): 707–11. DOI: 10.1038/sj.gene.6364260.
29. Shih E.V., Milotova N.M. Rol' polimorfizma gena VDR, kodiruyushchego receptor vitamina D, v patogeneze arterial'noj gipertonii. *Biomedicina*. 2009; 1:55–67.
30. Wang Q. et al. Quantitative assessment of the associations between four polymorphisms (FokI, Apal, BsmI, TaqI) of vitamin D receptor gene and risk of diabetes mellitus. *Molecular Biology Reports*. 2012; 39(10): 9405–14. DOI: 10.1007/s11033-012-1805-7
31. Костик ММ, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. *Современная ревматология*. 2014;(3):28–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>.
Kostik MM, Sheplyagina LA, Larionova VI. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; (3): 28–33. [In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>.
32. Майлян Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина D на сыровоточный уровень 25(OH)D (обзор). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017; 16(1): 19–25.
Majlyan E.A. The effect of genetic polymorphisms of the vitamin D system genes on serum levels 25 (OH)D (overview). *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2017; 16(1): 19–25 [In Russian].
33. Омарова Н.Х., Солтаханов Э.М., Омарова П.А. Генетические факторы дефицита витамина D₃ и их клиническое значение. *Экологическая медицина*. 2019; 2(1): 72–78. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78.
Omarova N.K., Soltakhanov E.M., Omarova P.A Genetic polymorphisms of vitamin 25(OH)D metabolism and their clinical significance. *Ecological medicine* 2019; 2(1):72-78. DOI: 10.34662/EM.2019.2.1.72-78 [In Russian].



Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

Подписывайтесь на наш канал!