

Яковлева О.А., Николова О.М., Дорошкевич И.А., Щербенюк Н.В.
Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность

For cite: *Bol; Sustavy, Pozvonochnik. 2017;7:73-8. doi: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699*

Резюме. В обзоре представлены результаты исследований свойств рецептора витамина D и его генетического полиморфизма, который отличается вариабельностью в различных популяциях, а также зависит от возраста и пола. Этот полиморфизм определяет ассоциации различных уровней обеспеченности витамином D с возможностью развития бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких и, соответственно, различную эффективность фармакологической коррекции дефицита витамина D. Однако научные данные отличаются противоречивостью, молекулярные механизмы связи витамина D с тономусом бронхов или аллергическими реакциями остаются неясными, что подчеркивает важность исследований для уточнения роли витамина D в воспалительных, иммунных нарушениях при бронхообструктивном синдроме.

Ключевые слова: витамин D; рецептор витамина D; генетический полиморфизм; ассоциации с обструктивными болезнями легких; обзор

Введение

Интерес к полиорганным эффектам и недостаточности витамина D стал особенно очевидным в последнее десятилетие; он проявился в научных исследованиях, посвященных оценке роли витамина на протяжении всей жизни человека [1–3]. На основании научных разработок ситуация оценивается как эпидемия D-дефицита в мировых масштабах. Однако противоречия в понимании роли витамина D все еще сохраняются в научных публикациях [4, 5]. Если оценивать степень их доказательности, то становится очевидным, что наиболее известные и убедительные ранние результаты преимущественно относятся к исследованиям минерального обмена, и они соответствуют уровню доказательности A (табл. 1).

В то же время наиболее существенное влияние витамина D на другие системы и органы, как и на здоровье в целом, отражено в меньшем количестве исследований (в соответствии с уровнями доказательности B или C), что, естественно, требует более углубленного осмысления (табл. 1) [6]. Наименее изученной остается проблема взаимосвязи витамина D и респираторной патологии, в частности обструктивного синдрома.

В обзоре Huang и соавт. (2013) приведены противоречивые ссылки на более чем 100 научных статей [7], отражающих роль витамина D при болезнях органов дыхания, среди них максимальное количество было опубликовано именно в последнее десятилетие или даже после 2010 года [8–11]. Примечательно, что наиболее ранние данные о влиянии витамина D на обструктивный синдром описаны немецкими авторами еще в 1976 году: применение пероральной формы кальция и витамина D₂ (кальциферола) при аллергической бронхиальной астме (БА) снижало выраженность обструкции бронхов [12]. В последующем эти исследования, приведенные в обзоре, охватили различные популяции на всех континентах планеты в различных возрастных группах и гео зонах. Тем не менее доказательство оказались очень противоречивыми: ряд работ подтверждает роль недостаточности витамина D как причины глобальной эпидемии БА, но другие авторы считают, что концепция «чем больше — тем лучше», наоборот, неадекватна и большие дозы витамина способны причинить вред, особенно при использовании в биологически активных добавках. В Украине также описан дефицит и недостаточность витамина D при хронической обструктивной болезни легких в ассоциации с системным воспалением [13, 14].

Таблиця 1. Степень доказательности исследований по витамину D

Степень доказательности	Показания
A	Семейная гипофосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, гипокальциемия вследствие гипопаратиреоза, остеомаляция, псориаз, рахит
B	Мышечная слабость/боль в мышцах, остеопороз, в том числе индуцированный кортикостероидами, почечная остеодистрофия
C	Остеомаляция, индуцированная антиконвульсантами, профилактика онкологических заболеваний, остеопороз, сахарный диабет, печеночная остеодистрофия, повышение минеральной плотности костей у детей, беременность, гипертензия, гипертриглицеридемия, рассеянный склероз, миелодиспластический синдром, в том числе при муковисцидозе, рак простаты, проксимальная миопатия, сезонная аффективная болезнь, старческие изменения кожи, несовершенный остеогенез

Одной из причин такого неоднозначного понимания роли витамина D в физиологии органов дыхания могут быть скрытые генетические механизмы, поэтому к числу наиболее сложных аспектов физиологии витамина D можно отнести генетические исследования, которые в значительной степени способны определять его различную роль как в развитии патологии, так и в ответе организма на фармакологическую коррекцию витамином D [15]. Тканевые рецепторы витамина D (РВД) в ядрах более чем 40 тканей-мишеней регулируют транскрипцию генов (геномный механизм) наряду с внегеномными реакциями, которые реализуются путем взаимодействия РВД с поверхностными мембранами ряда клеток (иммунных, кишечных, клеток крови, опухолей, мозга и др.) и создают быстрый синтез активных регуляторов метаболизма. Снижение рецепции к витамину в тканях, т.е. резистентность к гормону, может наблюдаться и при нормальном содержании и продукции его метаболитов в организме [4, 16].

Прежде всего при оценке вариабельности патологии и реакции на фармакотерапию витамином D следует обратить внимание на полиморфизм его рецептора. Ген РВД экспрессируется на коротком плече 12-й хромосомы (12p12-q14), его размер до 75 Кб, имеет 11 экзонов. Среди экзонов, которые функционируют как кодирующие сегменты, различают некодирующую область (экзоны 1А, 1В и 1С), расположены на 5'-конце гена, а последующие 8 экзонов (2–9) кодируют структуру белка гена. Полиморфизм гена идентифицируют изоформами ферментов FokI (аллели F/f), AраI (аллели A/a), BsmI (аллели B/b) и TaqI (аллели T/t). Так, при FokI-полиморфизме наблюдается замена T/C (ATG на ACG) во 2-м экзоне, при TaqI — замена нуклеотидов T/C (ATT на ATC) в 9-м экзоне [17]. При TT-генотипе может в 100 % случаев наблюдаться bb-вариант или aa-генотип [18].

Однако значение полиморфизма гена РВД остается неясным, противоречивым, вариабельным в зависимости от пола, возраста, этнической группы, роста костной массы, ассоциации с паратгормоном, влияния кальция, образа жизни и уровня здоровья [19].

Впервые предположение о роли генетического полиморфизма было высказано в 1994 году D. Morrison и соавт., которые оценивали связь снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости (у женщин европеоидной расы и австралийцев): было

обнаружено, что BB-генотип (BsmI RFLP) ассоциирован со снижением МПКТ, против bb-варианта, при котором выявлен протективный эффект. В 1995 году T.D. Spector и соавт. в Британии также оценивали связь МПКТ у женщин-близнецов в постменопаузе с генетическими особенностями РВД: установили разную степень зависимости для показателей МПКТ, но наиболее она была выражена для проксимального отдела бедренной и лучевой кости; аллели, полиморфные по TaqI для tt, составляли 19,5 %, Tt — 41,0 % и TT — 39,5 % [20].

Особенности генетического полиморфизма РВД в разных популяциях. Также остаются противоречивыми исследования роли генетического полиморфизма РВД в разных популяциях. В 1997 Н. Arai и соавт. исследовали частоту аллелей РВД среди 239 японских женщин, проживающих в префектуре Кавага, в возрасте 24–70 лет и МПКТ у 110 здоровых пременопаузальных женщин в возрасте 24–45 лет с оценкой полиморфизма 2-го экзона ДНК РВД. У 13,4 % женщин установлен генотип MM, у 31,4 % — mm, и у 55,2 % — Mm, независимо от возраста. МПКТ поясничного отдела в обеих группах не зависела от массы тела, роста, но была достоверно выше при генотипе РВД у гомозигот mm, чем у гетерозигот Mm или гомозигот MM [21], т.е. очевидно, что разные аллели обуславливают различия в показателях МПКТ.

В популяции Индии генотип РВД определяли у здоровых 84 мужчин и 59 женщин в возрасте 25–60 лет в ассоциации с уровнем 25-гидроксивитамина D. Среди 143 образцов установлена частота для полиморфизма FokI и TaqI в следующих вариантах генотипа: FF — 59 %, Ff — 36 %, ff — 5 %, для TT — 49 %, Tt — 43 % и tt — 8 % соответственно, у мужчин — чаще FF-вариант (64 против 52,5 % женщин) и TT (51 против 45 %), что отражает возможность различий не только в популяциях, но и среди жителей Индии. Причем достоверные различия для сильной корреляции с витамином D имели место только для TaqI SNP, но не для FokI [17]. Из 100 лиц у 34 установлен низкий уровень витамина D. Эти данные отличались и от полиморфизма FokI и TaqI: FF — 44 %, Ff — 49 %, ff — 7 %, и для TT — 49 %, Tt — 40 % и tt — 11 % соответственно, подтвержденные для популяции Северной Индии. Тем более эти результаты отличаются при их сравнении на фоне более низкой МПКТ в Индии по сравнению с жителями Северной Америки или Европы [17].

Возрастной аспект полиморфизма РВД. В исследовании А. Агабі и соавт. (2010) были включены 460 взрослых в возрасте 65–85 лет. Для уменьшения возможности генетического влияния дополнительные исследования проводили у двух родителей. Из них полиморфизм РВД был оценен у 132 женщин и 71 мужчины, а также у 184 мальчиков и 179 девочек от 10 до 17 лет (из них полиморфизм — у 169 мальчиков и 167 девочек) на фоне приема витамина D. В опросниках выясняли частоту физических нагрузок (час/неделю), прием кальция (мг/сут), уровень солнечной экспозиции. Полиморфизм РВД ассоциировался с рестрикционными энзимами BsmI, TaqI и ApaI. Эти три варианта гетерозиготных генотипов чаще встречались у взрослых и детей, не было различий в частоте генотипов по полу, как и в распределении генотипов РВД среди лиц юного и пожилого возраста. Гетерозиготные мальчики имели более низкие уровни паратиреоидного гормона (ПТГ), с подобной же тенденцией у пожилых женщин; гетерозиготные пожилые женщины имели более высокую плотность костной ткани. Очевидно, что связь полиморфизма РВД и МПКТ различается в зависимости от возраста или пола [19].

В Нигерии (северный регион Джос) у 105 детей (в диете которых содержание кальция составляло до 200 мг/сут) и у 94 пациентов контрольной группы установлены низкие показатели кальция сыворотки крови при выявленном остром рахите против контрольной группы, но нормальные уровни 25(OH)D, хотя и более высокие при рахите; частота аллелей ff снижена, а частота FF-генотипа возрастала при патологии, Ff-аллель реже выявлялась при рахите (17 против 26 %), но индивидуальные различия других вариантов (bb, Bb, BB, aa, Aa, AA, tt, Tt и TT), так же как и частота комбинаций генотипов, статистически не различались для BsmI, ApaI и TaqI полиморфизма [22]. Однако F(FokI)-аллель превалировала, а f-аллель была менее представлена при рахите; возможно, ff-тип имеет протекторный эффект (более длинная форма РВД), чем FF (короткая форма) — более чувствительный рецептор к рахиту, но авторы затрудняются объяснить данный феномен [22].

Полиморфизм рецептора РВД влияет на мышечную силу у здоровых пациентов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [23, 24]. Одно из наиболее углубленных разноректорных исследований проведено в Национальном институте здоровья (Лондон) с акцентом на оценке генетических механизмов влияния витамина D в мышцах путем сравнения физиологии, морфологии и генетики мышечных волокон при ХОБЛ [25].

В исследовании участвовали 104 пациента с ХОБЛ и 100 здоровых добровольцев (группа контроля). Авторы не обнаружили корреляционных связей между уровнями кальцитриола или кальцитриола, ПТГ с измерением мышечной силы при ХОБЛ, хотя в контрольной группе эта ассоциация сохранялась. Оценка силы квадрицепса (выносливость в ответ на стимуляцию), достоверно редуцированной при ХОБЛ, также

не ассоциировалась с уровнем витамина D в каждой из групп, как и с измерением мышечной силы при ХОБЛ, в то время как в контроле уровень кальцитриола независимо ассоциировался с мышечной силой. Уровни кальцитриола и ПТГ были достоверно ниже при ХОБЛ. Биопсия мышц (с оценкой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) тяжелых цепей мышечного миозина, с вариантами МНСI, IIa, IIx) позволила установить, что при ХОБЛ, в сравнении с группой контроля, достоверно ниже уровень МНСI (но не МНСIIa или МНСIIx), хотя содержание мРНК миогенного регуляторного фактора (MRF) не различалось в группах [25].

Именно в контрольной группе, но не при ХОБЛ, кальцитриол негативно ассоциировался с экспрессией мРНК миозина (МНСIIa), но с положительной связью кальцитриола с mrf5, mrf4, миогенином, так же как и mrf4 с МНСIIa, и mrf5 с МНСI. Очевидно, что оба витамина D не влияли на силу мышц и выносливость квадрицепса у больных, в отличие от лиц контрольной группы, что предполагает нарушение взаимосвязей при легочной патологии.

Очевидно, что такие сложные и тонкие механизмы влияния витамина D на физиологию мышц могут иметь неоднозначные трактовки. Один из вариантов объяснений: возможно, эффекты витамина маскируются другими процессами (воспалением, гипоксией, окислительным стрессом, капиллярным дефицитом) или магнитуа эффекта очень мала при сравнении с другими фенотипами, которые модулируют мышечную силу. Тем более что авторы учитывали атрофию мышц, тяжесть болезни, частоту обострений, но связи не выявили.

Авторы склоняются к альтернативному варианту гипотезы: результаты предполагают, что существует резистентность к витамину D при ХОБЛ, хотя и не было достоверных различий в уровнях кальцитриола и кальцитриола между обеими группами. Однако косвенное влияние различий все же можно подтвердить по оценке уровней ПТГ: они были достоверно выше при ХОБЛ, а соотношение 25(OH)D/ПТГ у них достоверно более низкое. Уровень ПТГ повышался с возрастом на фоне сниженной абсорбции кальция, и его рост при ХОБЛ отражал у этих контингентов резистентность к витамину D [25], что и подтверждается риском развития остеопороза у них [13, 14].

Ранее в небольшом количестве биопсий при остеопорозе также подтверждалась атрофия II типа миофибрилл, с их инфильтрацией липидами, гликогеновыми гранулами и с фиброзом [26]. У пожилых женщин отмечена положительная динамика морфологии мышечных волокон после приема в течение 3–6 месяцев кальция и аналога витамина D: наблюдалось количественное увеличение IIa типа фибрилл, а также их диаметра, с аналогичным результатом при назначении 1000 МЕ витамина D₂ в течение 2 лет [27].

В перекрестном исследовании была показана зависимость от уровня 25(OH)D силы сжатия кисти

у больных с планируемой трансплантацией легких, среди которых 50 % составляли пациенты с ХОБЛ, у которых на фоне хронической гипоксии доминировала мышечная слабость [28].

Взаимосвязи витамина D с гормональной регуляцией глюкокортикостероидами (ГКС) широко варьируемы, так как они охватывают трансмембранный транспорт ионов, роль внутриклеточных сигнальных путей, вторичных мессенджеров, гормональных рецепторов [29]. Для респираторной патологии и других состояний, требующих гормональной терапии, например в ревматологии, сложные трактовки сохраняются и для анализа взаимосвязи результатов терапии ГКС и рецептора витамина D: кроме влияния ГКС на снижение абсорбции кальция в кишечнике, торможение активности цитохрома P450 (1 α -гидроксилазы почек), они также могут нарушать синтез РВД. Поэтому при фармакотерапии ГКС оценка их пороговой дозы как фактора риска остеопороза остается неизвестной, хотя считается, что доза менее 7,5 мг/сут не вызывает значимых системных побочных реакций. Тем не менее с учетом индивидуальной чувствительности пациентов к ГКС можно полагать, что практически безопасных доз не существует, даже при лечении obstructивных синдромов ингаляционными ГКС [18, 30]. Однако существует гипотеза, что ГКС и витамин D обладают синергическим эффектом при БА, особенно у детей [10, 31–33], а дефицит витамина ассоциируется с потребностью в увеличении доз гормональной терапии [33].

Генетический полиморфизм рецептора может реализоваться при различном течении астмы, атопии и ответе на гормональную терапию [8, 11]. В исследовании, проведенном в Австралии в 1999 году Y.Y. Но и соавт., обследовали 193 женщины и 70 мужчин с ревматоидным артритом и бронхообструктивным синдромом, принимавших ГКС (кумулятивная доза по преднизолону до 1,8 г в год), но авторы не нашли ассоциаций генотипа РВД, его фрагментов рестрикции BsmI и TaqI с возрастом, полом, индексом массы тела, длительностью курения и содержанием кальция в продуктах питания [18, 34].

Подобное отсутствие статистической связи подтвердили в Китае Y. Li и соавт. (2002) для генотипов Vb в 88,7 % и bb-вариантов в 11,3 %, ее не было при оценке МПКТ у 71 больного ревматическими болезнями на фоне приема ГКС [35].

Наоборот, А.М. Путилин и др. в 2006 году (Санкт-Петербург, Москва) установили увеличение риска остеопороза на фоне тяжелой БА при ГКС-терапии. Оценивали полиморфизм гена РВД (замена тимидина на цитозин в 9-м экзоне) при БА у 54 пациентов в возрасте 25–50 лет (женщины в пременопаузе), начало заболевания приходилось в среднем на 24,5 года, на фоне приема ГКС, начавшегося в возрасте около 34 лет. Длительность гормональной терапии — не менее 6 последних месяцев (но также наблюдались случаи длительностью и более 6 лет), в суточной дозе 10 мг, кумулятивная доза 23,72 г. Доказано, что при генотипе TT-аллелей сохранялась нормальная МПКТ,

которую оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, при генотипе Tt чаще наблюдалась остеопения и переломы, в то время как на фоне генотипа tt-аллелей подтвержден остеопороз с максимальным количеством переломов осевого и периферического скелета. По данным авторов, TT-аллель свидетельствует об отсутствии сайта рестрикции для эндонуклеазы TaqI, при TT и Tt МПКТ различалась только на уровне шейки бедренной кости [18].

В обзоре R. Bouillon и соавторов (2008), посвященном изучению связи рецептора витамина D с состоянием общего здоровья и также при оценке витаминного статуса у модифицированных мышей, отражено влияние полиморфизма генов на эндокринную, костную систему, канцерогенез, иммунологию, кардиоваскулярные болезни [29]. В немногих экспериментальных исследованиях также показано значение РВД для респираторной системы: у мышей с отсутствием РВД авторы наблюдали раннее развитие ХОБЛ и эмфиземы, хронического воспаления и иммунной дисрегуляции, легочной деструкции, снижение в легких инфильтрации лимфоцитами и эозинофилами; однако при увеличении цитокинов и IgE наблюдали отсутствие гиперреактивного ответа, в то же время терапия витамином D у этих мышей не влияла на течение у них БА [36]. Также показано влияние отсутствия РВД у мышей на редукцию в 20 % всех миофибрилл и нарушение в них регуляторной mrf с ограничением роста и дифференциации миоцитов [37].

Потенциальные механизмы резистентности к витамину D могут зависеть от уровня цитохрома CYP27B1 (1 α -гидроксилаза), который конвертирует кальцитриол в кальцитриол, для связи с РВД в органах-мишенях. РВД далее формирует гетеродимер с рецептором ретиноевой кислоты (временный X-рецепторный комплекс), еще до того как он связывается с ДНК и стимулирует генный ответ. Этот комплекс вызывает экспрессию в эпителии кишечника кальциевых катионных каналов, относящихся к 6-му члену подсемейства V (TRPV6) [4]. Угнетение активности CYP27B1 или его экспрессии и будет обуславливать резистентность к витамину D, тем более что РВД широко присутствуют в цитоплазме и определяют негеномные эффекты. Существует интересная точка зрения на связь витамина D и длины хромосомных теломер, как известно, определяющих длительность жизни, так же как и на возможную роль дефицита магния [38].

Будущие перспективные исследования по этой важной проблеме касаются изучения неясных иммунных и антиаллергических механизмов эффективности витамина D, разработки индивидуальной коррекции низких уровней витамина D, влияния его высоких доз, особенно в популяциях с низким солнечным облучением, уточнение ассоциации с различным генетическим полиморфизмом, с обязательным неоднократным измерением его уровней в динамике лечения.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють об відсутності якого-либо конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
- Semyn SG, Volkova LV, Moiseev AB, Nykytyna NV. Prospects of studying Biological role of vitamin D. *Pediatrija. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2012; 91(2):122-31. (In Russian).
- Povoroznyuk VV, Balatska NI. Deficiency of vitamin D among Ukrainian population: risk-factors of development. *Reproduktivnaja Endokrinologija.* 2013;5(13):7-13. (In Ukrainian).
- Swarz GYa. Vitamin D, D-hormone and alfacalcidolum: medical, molecular-biologic and pharmacological aspects. *Ukrainskij Revmatologichnij Zhurnal.* 2009;3:63-9. (In Ukrainian).
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub3.
- Yakovleva OA, Konovalova NV, Engel A. Vitamins through the spectacle of evidence-based medicine. *Medix Anti-Aging.* 2008;4(04):31-6. (In Ukrainian).
- Huang H, Porpodis K, Zarogoulidis P, et al. Vitamin D in asthma and future perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1003-13. PMID: 24082782. PMCID: PMC3785396. doi: 10.2147/DDDT.S50599.
- Poon AH, Laprise C, Lemire M, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(9):967-73. doi: 10.1164/rccm.200403-412OC.
- Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov;120(5):1031-5. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.028.
- Majak P, Rychlik B, Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1830-41. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03357.x.
- Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Nov;170(10):1057-65. doi: 10.1164/rccm.200404-447OC.
- Utz G, Hauck AM. Oral application of calcium and vitamin D2 in allergic bronchial asthma. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1976;118(43):1395-8. (In German). PMID: 825744.
- Masik NP. Vitamin-D deficiency/insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed and Biosocial Anthropology.* 2013;20:118-21. (In Ukrainian).
- Masik NP. Vitamin-D metabolism disturbances: one more extrapulmonary effect of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Ukrainskij Pulmonologichnij Zhurnal.* 2015;3:39-43. (In Ukrainian).
- Bosse Y, Lemire M, Poon AH, et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res.* 2009;10(1):98-109. doi: 10.1186/1465-9921-10-98.
- Rogers AJ, Raby BA, Lasky-Su JA, et al. Assessing the reproducibility of asthma candidate gene associations, using genome-wide data. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(12):1084-90. doi: 10.1164/rccm.200812-1860OC.
- Bhanushali AA, Lajpal N, Kulkarni SS, Chavan SS, Bagadi SS, Das BR. Frequency of fokI and taqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J Hum Genet.* 2009 Sep;15(3):108-13. doi: 10.4103/0971-6866.60186.
- Putylyn AM, Moskalenko MV, Baranova YA, et al. Study of the polymorphism of the vitamin D receptor gene for glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with severe bronchial asthma. *Pulmonologija.* 2006;1:68-73. (In Russian).
- Arabi A, Mahfoud Z, Zahed L, El-Onsi L, El-Hajj Fuleihan G. Effect of age, gender and calcitropic hormones on the relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Apr;64(4):383-91. PMID: 20145667. doi: 10.1038/ejcn.2010.5.
- Spector TD, Keen RW, Arden NK, et al. Influence of vitamin receptor genotype on bone mineral density in post-menopausal women: a twin study in Britain. *Br Med J.* 1995 Apr;310(6991):1357-60. PMID: 7787536. PMCID: PMC2549743. doi: 10.1136/bmj.310.6991.1357.
- Arai H, Miyamoto K-I, Taketani Y, et al. A Vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res.* 1997 Jun;12(6):915-21. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.6.915.
- Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM, Jorde LB, Eccleshall TR, Feldman D. Vitamin D receptor polymorphisms and nutritional rickets in Nigerian children. *J Bone Miner Res.* 2000;15(11):2206-10. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.11.2206.
- Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(1):10-5. doi: 10.1093/gerona/59.1.B10.
- Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotype influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):385-90. PMID: 18258629.
- Jackson AS, Shrikrishna D, Kelly J, et al. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur Respir J.* 2013;41(2):309-16. doi: 10.1183/09031936.00043112.
- Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn.* 1979;26:65-72. doi: 10.1507/endocrj1954.26.Supplement_65.

27. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces fall and hip fractures in women after stroke: a Randomized control trial. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(3):187-92. doi: 10.1159/000087203.
28. Forli L, Bjortuft O, Boe J. Vitamin D status in relation to nutritional depletion and muscle function in patients with advanced pulmonary disease. *Exp Lung Res.* 2009;35:524-38. doi: 10.1080/01902140902763193.
29. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004.
30. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society (Great Britain), Royal College of Physicians of London. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a concise guide to prevention and treatment. Bone and Tooth Society. National Osteoporosis Society (Great Britain). Royal College of Physicians of London; 2002.
31. Goleva E, Searing DA, Jackson LP, Richers BN, Leung DYM. Steroid requirement and immune association with vitamin D are stronger in children than adult with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1243-51. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.044.
32. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(7):699-704. doi: 10.1164/rccm.200911-1710OC.
33. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):995-1000. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.008.
34. Ho YY, Briganti EM, Duan Y, Buchanan R, Hall S, Seeman E. Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid — related osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;9(2):134-8. doi: 10.1007/s001980050126.
35. Li Y, Xu L, Shen L, Chen L. Relationship between glucocorticoid — induced osteoporosis and vitamin D receptor genotypes. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2002;22(4):517-323. PMID: 12674768.
36. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol.* 2004;173(5):3432-6. doi: 10.4049/jimmunol.173.5.3432.
37. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeleton muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5138-44. doi: 10.1210/en.2003-0502.
38. Mui TS, Man JM, McElhaney JE, et al. Telomere length and chronic obstructive pulmonary disease: evidence of accelerated aging. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(12):2372-4. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02589.x.
39. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. *Thorax.* 2012 Nov;67(11):1018-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202139.

Получено 19.05.2017 ■

Яковлева О.О., Ніколова О.М., Дорошкевич І.О., Щербенюк Н.В.
 Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Генетичний поліморфізм рецептора вітаміну D визначає його метаболізм та ефективність

Резюме. В огляді наведено результати досліджень властивостей рецептора вітаміну D та його генетичного поліморфізму, що відрізняється варіабельністю в різних популяціях, а також залежить від віку та статі. Цей поліморфізм визначає асоціації різних рівнів забезпеченості вітаміном D з можливістю розвитку бронхіальної астми або хронічного обструктивного захворювання легень і, відповідно, різну ефективність фармакологічної корекції дефіциту вітаміну D. Однак наукові дані відрізняють-

ся протиріччями, молекулярні механізми зв'язку вітаміну D з тонутом бронхів або алергічними реакціями залишаються незрозумілими, що підкреслює важливість досліджень щодо уточнення ролі вітаміну D у запальних, імунних порушеннях при бронхообструктивному синдромі.

Ключові слова: вітамін D; рецептор вітаміну D; генетичний поліморфізм; асоціації з обструктивними хворобами легень; огляд

O.A. Yakovleva, O.M. Nikolova, I.A. Doroshkevych, N.V. Shcherbeniuk
 M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency

Abstract. The review represents the results of researches of vitamin D receptor characteristics and its genetic polymorphism, which is variable in different populations, and also depends on age and gender. This polymorphism determines the association of vitamin D different concentration with the probability of bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease development, and therefore the different efficacy of drug correction of vitamin D deficiency. However, the scientific da-

ta are contradictory, the molecular mechanisms of connection between vitamin D and bronchial tonus or allergic reactions remain unclear, which emphasizes the importance of studies to clarify the role of vitamin D in inflammatory, immune disorders in bronchial obstructive syndrome.

Keywords: vitamin D; vitamin D receptor; genetic polymorphism; associations with obstructive pulmonary diseases; review