



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.020>
УДК 616.12-008.331.1-06:616-056.52]-078.088.7



Руденкова Т.В.✉, Костюк С.А., Штонда М.В., Акола Т.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Изучение ассоциации полиморфизмов гена рецептора витамина D с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Руденкова Т.В. – дизайн исследования, проведение лабораторных тестов, анализ и интерпретация результатов, подготовка и редактирование статьи; Костюк С.А. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Штонда М.В. – концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Акола Т.В. – дизайн исследования, сбор данных, анализ литературы, подготовка статьи.

Подана: 26.05.2025
Принята: 28.08.2025
Контакты: t.rudenkova@mail.ru

Резюме

Цель. Провести оценку распространенности однонуклеотидных полиморфизмов rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене рецептора витамина D (VDR) и выявить их ассоциацию с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты (n=231) в возрасте 40 лет и старше с установленным диагнозом «артериальная гипертензия» и индексом массы тела более 25 кг/м². В контрольную группу были включены практически здоровые пациенты (n=18) старше 50 лет без артериальной гипертензии и с индексом массы тела менее 25 кг/м². Из периферической крови пациентов проводили выделение ДНК, из которой амплифицировали фрагменты гена VDR, проводили их рестриктицию и идентификацию полиморфизмов.

Результаты. В составе полиморфизма rs1544410 (BsmI) в гене VDR генотипы GG (BB) и GA (Bb) были ассоциированы с увеличением риска развития артериальной гипертензии (ОШ=6,42 (95% ДИ 2,38–14,51)). У пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела для генотипа GA (Bb) была выявлена ассоциация с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ОШ=3,32 (95% ДИ 1,28–6,21)) и фибрилляции предсердий (ОШ=3,53 (95% ДИ 1,21–5,59)). Генотип AA (bb) был ассоциирован со снижением риска развития артериальной гипертензии (ОШ=6,42 (95% ДИ 2,38–14,51)), ишемической болезни сердца (ОШ=4,17 (95% ДИ 1,99–9,74)) и фибрилляции предсердий (ОШ=4,92 (95% ДИ 1,21–9,09)). В составе полиморфизма rs2228570 (FokI) в гене VDR генотип TC (ff) был ассоциирован с увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ОШ=3,12 (95% ДИ 0,92–6,42)), а также со снижением риска развития фибрилляции предсердий (ОШ=3,62 (95% ДИ 1,88–7,36)) у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Для генотипа TT (ff) была установлена ассоциация со снижением риска развития ишемической болезни

сердца (ОШ=3,67 (95% ДИ 1,27–9,61)) и фибрилляции предсердий (ОШ=3,78 (95% ДИ 1,83–8,83)). Увеличение риска развития фибрилляции предсердий было ассоциировано с генотипом CC (FF) (ОШ=4,93 (95% ДИ 1,12–9,31)).

Заключение. Установлен высокий уровень распространенности полиморфизмов rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене VDR среди пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела и здоровых лиц контрольной группы. В гене VDR идентифицировано 2 полиморфизма, ассоциированных с увеличением/снижением риска развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий): полиморфизм rs1544410 (BsmI) и полиморфизм rs2228570 (FokI).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения, рецептор витамина D, ген, полиморфизм

Rudenkova T.✉, Kostiuk S., Shtonda M., Akola T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Study of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Association with Cardiovascular Complications Risk in Patients with Arterial Hypertension and Overweight

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Rudenkova T. – study design, laboratory tests, results analysis and interpretation, text writing and editing; Kostiuk S. – study concept and design, results analysis and interpretation, article editing; Shtonda M. – study concept and design, data collection, results analysis and interpretation, editing; Akola T. – data collection, literature analysis, text writing.

Submitted: 26.05.2025

Accepted: 28.08.2025

Contacts: t.rudenkova@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess the prevalence of single nucleotide polymorphisms rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) in the VDR gene and identify their association with cardiovascular complications risk in patients with arterial hypertension and overweight.

Materials and methods. The study included patients (n=231) aged 40 years and older with diagnosis of arterial hypertension and body mass index of more than 25 kg/m². The control group included practically healthy patients (n=18) over 50 years old, without arterial hypertension and with body mass index of less than 25 kg/m². DNA was isolated from patients' peripheral blood, from which fragments of the VDR gene were amplified; their restriction and polymorphisms identification were carried out.

Results. The GG (BB) and GA (Bb) genotypes within the rs1544410 (BsmI) polymorphism in the VDR gene were associated with an increased risk of arterial hypertension (OR=6.42 (95% CI 2.38–14.51)). In patients with arterial hypertension and overweight, the GA (Bb) genotype was associated with an increased risk of coronary heart disease (OR=3.32 (95% CI 1.28–6.21)) and atrial fibrillation (OR=3.53 (95% CI 1.21–5.59)). The GG (BB) genotype was associated with a decreased risk of coronary heart disease (OR=4.58 (95% CI 1.87–8.87)).



The AA (bb) genotype was associated with a reduced risk of arterial hypertension (OR=6.42 (95% CI 2.38–14.51)), coronary heart disease (OR=4.17 (95% CI 1.99–9.74)) and atrial fibrillation (OR=4.92 (95% CI 1.21–9.09)). In patients with arterial hypertension and overweight, the TC (ff) genotype within the rs2228570 (FokI) polymorphism in the VDR gene was associated with an increased risk of coronary heart disease (OR=3.12 (95% CI 0.92–6.42)), as well as a reduced risk of atrial fibrillation (OR=3.62 (95% CI 1.88–7.36)). The TT (ff) genotype was associated with a reduced risk of coronary heart disease (OR=3.67 (95% CI 1.27–9.61)) and atrial fibrillation (OR=3.78 (95% CI 1.83–8.83)). An increased risk of atrial fibrillation was associated with the CC (FF) genotype (OR=4.93 (95% CI 1.12–9.31)).

Conclusion. A high prevalence of rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) polymorphisms in the VDR gene was established among patients with arterial hypertension and overweight and healthy individuals of the control group. Two polymorphisms associated with an increase/decrease risk of arterial hypertension and cardiovascular complications (coronary heart disease, atrial fibrillation) were identified in the VDR gene: rs1544410 (BsmI) polymorphism and rs2228570 (FokI) polymorphism.

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular complications, vitamin D receptor, gene, polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), инсульт являются распространенными осложнениями артериальной гипертензии (АГ), так как по мере прогрессирования АГ происходят структурные и/или функциональные изменения в различных органах и системах, в том числе повреждение сосудов и поражение органов сердечно-сосудистой системы с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на достижения в медицинских технологиях, по-прежнему актуальными остаются вопросы совершенствования методов профилактики, диагностики, лечения, прогнозирования и контроля АГ и ее осложнений. К факторам риска, которые способствуют развитию АГ и сердечно-сосудистых осложнений, традиционно относят возраст, пол, несбалансированное питание, избыточный вес, ожирение, злоупотребление алкоголем, курение, дефицит витамина D, отсутствие физической активности, психологический стресс, социально-экономические факторы и недостаточный доступ к оказанию специфической медицинской помощи в системе здравоохранения [1–3].

В организме человека витамин D выполняет множество функций, принимая участие в различных физиологических процессах. Играя важную роль в регуляции уровней кальция и фосфора, витамин D контролирует минеральный обмен в костной ткани, выступая также в качестве фактора, регулирующего транскрипцию генов, участвует в антиоксидантной защите, оказывает влияние на пролиферацию клеток, иммуномодуляцию, онкогенез, эндотелиальную функцию, секрецию инсулина, воспалительные реакции, модулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая принимает участие в регуляции артериального давления [1, 4–6].

Многочисленные исследования подтверждают, что дефицит витамина D и/или альтерация его метаболизма приводят к нарушению кальциевого обмена и развитию заболеваний (рахит, остеопороз, остеоартрит алопеция и др.). При этом многообразии физиологических процессов, в которых ключевая роль принадлежит витамину D, определило вектор для исследований, направленных на изучение его роли в развитии не только патологий опорно-двигательного аппарата, но и таких заболеваний, как сахарный диабет, метаболический синдром и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, нейродегенеративные заболевания и др. [7–14].

Одним из механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между развитием АГ и нарушением метаболизма и/или функций витамина D, является участие его активной изоформы (кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин D или 1,25-(OH)₂D) в регуляции РААС путем ингибирования экспрессии гена, кодирующего ренин – ключевой компонент в контроле артериального давления. Кроме того, с учетом способности витамина D регулировать иммунные реакции и его противовоспалительной активности, нарушение метаболизма и/или функций витамина D связано с запуском опосредованных цитокинами воспалительных процессов, которые приводят к эндотелиальной дисфункции, повышению жесткости сосудов, усилению процессов атеросклероза, что способствует повышению артериального давления и развитию АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из эффектов витамина D является ингибирование продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, что приводит к замедлению ангиогенеза и снижению образования и роста атеросклеротических бляшек, обеспечивая тем самым снижение риска ИБС, инфаркта миокарда, АГ. Именно поэтому дефицит витамина D относят к потенциальным факторам риска развития АГ и ее осложнений [15, 16].

Витамин D оказывает свое действие посредством связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR – vitamin D receptor), который присутствует в большинстве клеток организма. Находясь в цитоплазме или на цитоплазматической мембране, белок VDR специфически связывает активную форму витамина D, подвергается гетеродимеризации с образованием комплекса, который связывается с промоторными областями целевых генов, регулируя их экспрессию и контролируя синтез факторов, модулирующих в клетках различных типов процессы пролиферации, дифференцировки, метаболизма, транспорта ионов, апоптоза и т. д. [17–20].

VDR является членом суперсемейства ядерных гормональных рецепторов лиганд-индуцируемых факторов транскрипции, на работу которого влияют внутренние факторы (генетические особенности, гормональный профиль, наличие патологических процессов, диета и др.) и внешние воздействия (уровень инсоляции, качество воды и питания и др.) [15, 16, 21, 22].

Белок VDR состоит из N-концевого ДНК-связывающего домена (DBD – DNA-binding domain) и C-концевого лиганд-связывающего домена (LBD – ligand-binding domain). Другие функциональные домены VDR обеспечивают его связывание с кофакторами и гетеродимеризацию с рецептором ретиноида X (RXR – retinoid X receptor). Действуя как трансактиватор, VDR связывается с лигандом, проникает в ядро, образует гетеродимер с RXR, связывается с кофакторами и активирует целевые гены. Нарушение какого-либо из этих этапов (например, при возникновении мутаций в гене VDR) приводит к отклонениям в обменных процессах и развитию патологии [23, 24].



Ген VDR имеет размер 75 кб, расположен на длинном плече 12-й хромосомы (локус 12q13.11) и включает 5 промоторных областей, 9 экзонов и 8 интронов. Данный ген относят к высокополиморфным, так как для него зарегистрировано более 500 аллельных вариантов, большая часть из которых не связана с изменением структуры и/или функций белка VDR и не ассоциирована с развитием патологических процессов. В то же время для ряда полиморфных вариантов гена VDR были выявлены ассоциации с изменением активности самого гена VDR (изменения его структуры и функционального состояния) или его регуляторной функции (изменение уровней экспрессии таргетных генов, регулируемых VDR). Таким образом, полиморфизмы потенциально могут влиять на экспрессию самого гена VDR, стабильность мРНК, структуру и функции белка VDR. Например, полиморфизм в иницирующем кодоне гена VDR приводит к образованию альтернативного сайта начала трансляции и изменению длины белкового продукта. Для ряда полиморфизмов описаны альтернативные варианты сплайсинга с образованием новых вариантов транскрипта и синтезом различных изоформ белка VDR [25, 26].

Ген VDR широко экспрессируется в клетках различных органов и тканей (кишечник, костная ткань, почки, парашитовидные железы, мозг, молочные железы, простата, сосуды, клетки иммунной системы и др.), поэтому многие исследования направлены на изучение ассоциации полиморфизмов в гене VDR с развитием и прогрессированием различных заболеваний. Результаты исследований, направленных на изучение ассоциации полиморфизмов в гене VDR с возникновением АГ и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, часто противоречивы, и точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена VDR на патогенез АГ и сердечно-сосудистых осложнений, до конца не изучены. Выявленные при локальных исследованиях ассоциации полиморфизмов в гене VDR с развитием АГ и сердечно-сосудистых осложнений в ходе проведения метаанализов зачастую не подтверждаются для объединенных смешанных популяций. Противоречия в результатах исследований, возможно, связаны с особенностями распределения полиморфных вариантов гена VDR в различных расовых, этнических, популяционных группах [5, 15, 20].

В гене VDR выделяют 4 широко распространенных полиморфизма, которые были проанализированы в ассоциации с различными патологическими процессами и для которых была установлена частота минорного аллеля (MAF – minor allele frequency) более 10% (табл. 1).

Таблица 1
Полиморфизмы с высокой частотой минорного аллеля в гене VDR
Table 1
Polymorphisms with high frequency of minor allele in the VDR gene

№ rs	Фермент рестрикции	Замена нуклеотида	Аллель (минорный (a) / мажорный (A))	Положение в гене	Положение в нуклеотидной последовательности
rs7975232	Apal	с.1025–49A>C	A>a	8-й интрон	47845054
rs1544410	BsmI	с.1024 + 283G>A	B>b	8-й интрон	47846052
rs2228570	FokI	с.2T>C	f>F	2-й экзон	47879112
rs731236	TaqI	с.1056T>C	T>t	9-й экзон	47844974

Полиморфизмы rs7975232 (ApaI) и rs1544410 (BsmI) находятся в 8-м интроне и не оказывают влияния на аминокислотную последовательность и структуру белка VDR. Полиморфизм rs731236 (TaqI) находится в 9-м экзоне и является синонимичной заменой, которая не приводит к изменению аминокислотной последовательности (Ile352Ile) белкового продукта. Данные полиморфизмы обнаруживаются в 3'-С-концевой области гена VDR, который несет короткие и длинные микросателлитные последовательности, поэтому считается, что данные полиморфизмы влияют на трансляционную активность гена VDR и стабильность мРНК [5, 25, 26].

Полиморфизм rs2228570 (FokI) находится в экзоне 2 и приводит к изменению длины белка VDR. Минорный вариант f (аллель T) кодирует образование полного белка, состоящего из 427 аминокислот, с более низкой биологической активностью по сравнению с таковым белка, кодируемого полиморфной формой, несущей мажорный вариант F (аллель C). Полиморфный вариант гена приводит к синтезу более короткого белкового продукта из 424 аминокислот с повышенной активностью. Белок VDR у пациентов с гомозиготным мажорным (FF) генотипом обладает повышенной активностью по сравнению с белками пациентов носителей гетерозиготных (Ff) или гомозиготных минорных (ff) вариантов. В ряде исследований было показано, что для пациентов с генотипом FF характерно развитие дефицита витамина D [5, 25, 27].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку распространенности однонуклеотидных полиморфизмов rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене рецептора витамина D (VDR) и выявить их ассоциацию с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты (n=231) в возрасте 40 лет и старше с установленным диагнозом «артериальная гипертензия», находившиеся на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска. Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 40 лет; наличие артериальной гипертензии; индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м².

После обследования пациенты были распределены на 2 группы: основную группу (n=175) составили пациенты, имеющие сердечно-сосудистые осложнения, а группу сравнения (n=56) – пациенты, не имеющие сердечно-сосудистых осложнений. В контрольную группу были включены практически здоровые пациенты (n=18) старше 50 лет, без артериальной гипертензии и с ИМТ менее 25 кг/м². Медиана возраста в основной группе составила 63,5 года, в группе сравнения – 59,5 года; в контрольной группе – 58,0 года.

Все пациенты, включенные в исследование, подвергались общеклиническому объективному осмотру с опросом и сбором анамнеза. В исследовании учитывались пол, возраст, масса тела, ИМТ, сопутствующие заболевания, прогрессирование АГ, наличие сердечно-сосудистых осложнений (фибрилляция предсердий (ФП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС)).

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови в объеме не менее 3 мл. Кровь забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», РФ). В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия



или ЭДТА. Выделение ДНК из крови проводили с использованием набора реагентов NucleoSpin Blood QuickPure (Macherey-Nagel). Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific) ($A_{260/280}$).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации фрагментов гена VDR. Амплификацию образцов проводили в конечном объеме смеси 25 мкл с использованием 12,5 мкл «ArtMix Форез ДНК-полимераза» («АртБиоТех», Республика Беларусь); 0,2 мкл смеси эквивалентных концентраций прямого и обратного праймеров; 0,5 мкл красителя ZubrGreen для ПЦР-РВ («Прайм-тех», Республика Беларусь); 8,8 мкл деионизированной воды, 3 мкл выделенной ДНК.

Амплификацию ДНК проводили с применением специфических пар праймеров (прямого (F – Forward) и обратного (R – Reverse)); последовательности праймеров и ферменты, использованные в ходе рестрикционного анализа, приведены в табл. 2 [28–30].

Таблица 2
Последовательности праймеров и ферменты для рестрикции фрагментов гена VDR
Table 2
Primers sequences and enzymes for VDR gene fragments restriction

№ rs	Фермент рестрикции	Последовательность праймера	Температура отжига	Длина фрагмента
rs7975232	ApaI	F-CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG	64	745
		R-ACTCCTCATGGCTGAGGTCTCA		
rs1544410	BsmI	F-GACCTGTGGCAACCAAGACT	62	831
		R-AACCAGCGGAAGAGGTCAAG		
rs2228570	FokI	F-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGGCT	69	267
		R-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCCCTC		
rs731236	TaqI	F-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA	68	832
		R-AGGCAGCGGTGGAGGCATCTCT		

Таблица 3
Длина продуктов амплификации, вариант генотипа и длина продуктов рестрикции фрагментов гена VDR
Table 3
Length of amplification products, genotype variant and length of VDR gene fragments restriction products

№ rs	Фермент рестрикции	Длина фрагмента (п. о.)	Вариант генотипа	Длина фрагментов после рестрикции (п. о.)
rs7975232	ApaI	745	AA (AA)	745
			AC (Aa)	745+528+217
			CC (aa)	528+217
rs1544410	BsmI	831	GG (BB)	655+176
			GA (Bb)	831+655+176
			AA (bb)	831
rs2228570	FokI	267	TT (ff)	197+70
			TC (fF)	267+197+70
			CC (FF)	267
rs731236	TaqI	832	TT (TT)	494+338
			TC (Tt)	494+338+293+201
			CC (tt)	338+293+201

Для амплификации использовали прибор QuantStudio™ 3 (Thermo Fisher Scientific). С целью идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ полученных ампликонов.

Далее проводили рестрикцию амплифицированных фрагментов с использованием ферментов: ApaI (SibEnzyme, РФ), PctI (аналог Bsml) (SibEnzyme, РФ), FokI (SibEnzyme, РФ), TaqI (SibEnzyme, РФ) (табл. 3). Анализ результатов рестрикции амплифицированных фрагментов проводили методом электрофоретического анализа в 3% агарозном геле.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10. Для категориальных признаков статистический анализ осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для сравнения исследуемых групп по частоте выявления факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ), расчет показателей проводили с использованием онлайн-калькулятора medstatistic.ru.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения клинического обследования пациенты с АГ были разделены на группы на основании наличия/отсутствия в анамнезе проявлений сердечно-сосудистых осложнений: ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация), ФП, стадия ХСН по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко (табл. 4).

У обследованных пациентов с АГ и избыточной массой тела сердечно-сосудистые осложнения были выявлены в 75,76% случаев (n=175), наиболее распространенным осложнением была ИБС (72,73%, n=168).

В образцах ДНК, выделенной из крови пациентов, проводили определение 4 полиморфизмов в гене VDR: rs7975232 (ApaI), rs1544410 (Bsml), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI). Полученные результаты распространенности изученных полиморфизмов

Таблица 4
Результаты распределения пациентов с АГ по группам в зависимости от наличия осложнений (n=231)
Table 4
Results of patients with hypertension distribution into groups depending on the presence of complications (n=231)

Показатель	Группа	Частота выявления	
		n	%
Сердечно-сосудистые осложнения (ИБС и/или ФП и/или ХСН 2А-2Б стадия)	с осложнениями	175	75,76
	без осложнений	56	24,24
ИБС	без ИБС	63	27,27
	с ИБС	168	72,73
Фибрилляция предсердий	без ФП	132	57,14
	с ФП	99	42,86
ХСН	0–1-я стадия	141	61,04
	2А–2Б стадия	90	38,96



Таблица 5

Результаты выявления полиморфизмов в гене VDR у обследованных пациентов с АГ и избыточной массой тела и лиц контрольной группы

Table 5

Results of polymorphisms in the VDR gene detection in examined patients with hypertension and overweight and in control group subjects

Полиморфизм	Генотип/Аллель	Распространенность полиморфизма				Значения χ^2 и p
		Пациенты с АГ (n=231)		Контрольная группа (n=18)		
		n	%	n	%	
rs7975232 (ApaI)	Генотип					
	AA (AA)	84	36,36	7	38,89	$\chi^2=0,049$ $p=0,98$
	AC (Aa)	108	46,75	8	44,44	
	CC (aa)	39	16,88	3	16,67	
	Аллель	n=462		n=36		
	A (A)	276	59,74	22	61,11	$\chi^2=0,41$ $p=0,88$
C (a)	186	40,26	14	38,89		
rs1544410 (BsmI)	Генотип					
	GG (BB)	81	35,06	3	16,67	$\chi^2=16,69$ $p<0,001$
	GA (Bb)	119	51,52	6	33,33	
	AA (bb)	31	13,42	9	50,00	
	Аллель	n=462		n=36		
	G (B)	281	60,82	12	33,33	$\chi^2=10,42$ $p=0,001$
A (b)	181	39,18	24	66,67		
rs2228570 (FokI)	Генотип					
	TT (ff)	35	15,15	5	27,78	$\chi^2=2,13$ $p=0,35$
	TC (fF)	109	47,19	8	44,44	
	CC (FF)	87	37,66	5	27,78	
	Аллель	n=462		n=36		
	T (f)	179	38,74	18	50,00	$\chi^2=1,77$ $p=0,18$
C (F)	283	61,26	18	50,00		
rs731236 (TaqI)	Генотип					
	TT (TT)	96	41,56	5	27,78	$\chi^2=2,02$ $p=0,36$
	TC (Tt)	106	45,89	9	50,00	
	CC (tt)	29	12,55	4	22,22	
	Аллель	n=462		n=36		
	T (T)	298	64,50	19	52,78	$\chi^2=1,98$ $p=0,16$
C (t)	164	35,50	17	47,22		

среди пациентов с АГ и избыточной массой тела и практически здоровых лиц контрольной группы представлены в табл. 5.

В ходе идентификации полиморфизма rs7975232 (ApaI) в гене VDR среди обследованных пациентов всех групп было установлено доминирование аллеля A (A), доминирующими геновариантами были гетерозиготный AC (Aa) и гомозиготный AA (AA). Достоверных отличий по распространенности различных генотипов, а также аллелей для данного полиморфизма между группами обследованных пациентов установлено не было ($p>0,05$), что согласуется с данными литературных источников. Так, по результатам метаанализа, проведенного Zhu Y.B. и соавт., не было выявлено

достоверной корреляции между полиморфизмом rs7975232 (ApaI) в гене VDR и восприимчивостью к АГ и/или сердечно-сосудистым заболеваниям [5].

У пациентов с АГ и избыточной массой тела при изучении полиморфизма rs1544410 (BsmI) доминирующим был аллель G (B), распространенность которого у пациентов данной группы была достоверно выше ($p=0,001$) в сравнении с пациентами контрольной группы, у которых доминирующим был аллель A (b). Генотипы GG (BB) и GA (Bb) достоверно чаще были выявлены у пациентов с АГ и избыточной массой тела ($p<0,001$), а у пациентов контрольной группы в качестве доминирующего был идентифицирован гомозиготный генотип AA (bb) (50,00% случаев). Таким образом, генотип AA (bb) и аллель A (b), которые распространены среди пациентов контрольной группы без АГ, можно рассматривать как протективный фактор, в то время как аллель G (B) и генотипы GG (BB) и GA (Bb) можно отнести к факторам риска развития АГ.

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, согласуются с данными, представленными в источниках литературы. Так, Zhu Y.B. и соавт. при проведении метаанализа подтвердили, что частота генотипа AA (BsmI) в гене VDR была ниже у пациентов с АГ по сравнению с таковой у здоровых пациентов контрольной группы. В метаанализ были включены исследования, проведенные в разных странах для людей из различных популяций, поэтому авторами был сделан вывод, что в большинстве популяций носители генотипа AA в составе полиморфизма rs1544410 (BsmI) в гене VDR имеют более низкий риск развития АГ по сравнению с носителями генотипов GA или GG [5].

При изучении частоты встречаемости полиморфизма rs2228570 (FokI) в гене VDR доминирующим генотипом во всех группах пациентов (более 40% образцов в каждой группе) был генотип TC (ff). Высокая распространенность генотипа CC (FF) была выявлена у пациентов с АГ и избыточной массой тела (37,66% случаев). Для пациентов контрольной группы было зафиксировано увеличение частоты встречаемости генотипа TT (ff) (27,78% случаев). Достоверных отличий по распространенности различных генотипов, а также аллелей для данного полиморфизма между группами обследованных пациентов установлено не было ($p>0,05$).

Необходимо отметить, что на основании метаанализа, включающего ряд исследований, проведенных в разных странах, Zhu Y.B. и соавт. подтвердили ассоциацию минорного аллеля T (f) в составе полиморфизма rs2228570 (FokI) со снижением риска развития АГ для смешанной популяции [5]. Однако в ходе проведенного нами исследования для полиморфизма rs2228570 (FokI) не была подтверждена ассоциация какого-либо из генотипов или аллелей с восприимчивостью к АГ в группах пациентов, включенных в исследование, несмотря на то, что среди обследованных пациентов также прослеживалась тенденция к увеличению частоты аллеля T (f) (ОШ=1,58 (95% ДИ 0,81–3,12)) и генотипа TT (ff) (ОШ=2,12 (95% ДИ 0,72–6,42)) у пациентов контрольной группы, которая не была статистически значимой.

Анализ данных по распространенности полиморфизма rs731236 (TaqI) в гене VDR позволил установить, что доминирующим генотипом во всех группах пациентов (более 45% образцов в каждой группе) был генотип TC (ff). Высокая распространенность генотипа TT (ff) была выявлена у пациентов с АГ и избыточной массой тела (41,56% случаев). Для пациентов контрольной группы было выявлено равновеликое распределение частоты гомозиготных генотипов TT (ff) (27,78% случаев) и CC (FF) (22,22%



случаев). Достоверных отличий по распространенности различных генотипов, а также аллелей для данного полиморфизма между группами обследованных пациентов установлено не было ($p > 0,05$).

В ходе дальнейшего анализа полученных данных проводили выявление ассоциаций полиморфизмов в гене VDR с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела. Полученные результаты распределения частот полиморфизмов и результаты статистического анализа представлены в табл. 6.

Таблица 6
Результаты выявления полиморфизмов rs7975232 (Apol), rs1544410 (Bsml), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене VDR у пациентов с АГ (n=231)
Table 6
Results of polymorphisms rs7975232 (Apol), rs1544410 (Bsml), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) in the VDR gene detection in patients with hypertension (n=231)

Полиморфизм	Генотип/Аллель	Распространенность полиморфизма				Значения χ^2 и p
		Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=175)		Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений (n=56)		
		n	%	n	%	
rs7975232 (Apol)	Генотип					$\chi^2=0,2$ $p=0,91$
	AA (AA)	65	37,14	19	33,93	
	AC (Aa)	81	46,29	27	48,21	
	CC (aa)	29	16,57	10	17,86	
	Аллель	n=350		n=112		
	A (A)	211	60,29	65	58,04	$\chi^2=0,31$ $p=0,93$
C (a)	139	39,71	47	41,96		
rs1544410 (Bsml)	Генотип					$\chi^2=6,51$ $p=0,039$
	GG (BB)	54	30,86	27	48,21	
	GA (Bb)	98	56,00	21	37,50	
	AA (bb)	23	13,14	8	14,29	
	Аллель	n=350		n=112		
	G (B)	206	58,86	75	66,96	$\chi^2=2,34$ $p=0,13$
A (b)	144	41,14	37	33,04		
rs2228570 (FokI)	Генотип					$\chi^2=1,16$ $p=0,56$
	TT (ff)	26	14,86	9	16,07	
	TC (fF)	86	49,14	23	41,07	
	CC (FF)	63	36,00	24	42,86	
	Аллель	n=350		n=112		
	T (f)	138	39,43	41	36,61	$\chi^2=1,32$ $p=0,37$
C (F)	212	60,57	71	63,39		
rs731236 (TaqI)	Генотип					$\chi^2=0,21$ $p=0,87$
	TT (TT)	73	41,71	23	41,07	
	TC (Tt)	81	46,29	25	44,64	
	CC (tt)	21	12,00	8	14,29	
	Аллель	n=350		n=112		
	T (T)	227	64,86	71	63,39	$\chi^2=0,43$ $p=0,84$
C (t)	123	35,14	41	36,61		

Для групп пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=175) и без сердечно-сосудистых осложнений (n=56) с применением критерия χ^2 Пирсона было установлено наличие статистически значимых отличий в частоте выявления различных генотипов для полиморфизма rs1544410 (BsmI) ($\chi^2=6,51$, $p=0,039$). Генотип GG (BB) чаще был выявлен у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений, а у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями чаще встречался генотип GA (Bb). Для других изученных полиморфизмов не было установлено достоверных отличий в частоте выявления различных генотипов и аллелей ($p>0,05$).

Таблица 7

Результаты выявления полиморфизмов rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене VDR у пациентов с ИБС и без ИБС (n=231)

Table 7

Results of polymorphisms rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) in the VDR gene detection in patients with and without coronary heart disease (n=231)

Полиморфизм	Генотип/Аллель	Распространенность полиморфизма				Значения χ^2 и p
		Пациенты с ИБС (n=168)		Пациенты без ИБС (n=63)		
		n	%	n	%	
rs7975232 (ApaI)	Генотип					
	AA (AA)	62	36,90	22	34,92	$\chi^2=0,081$ $p=0,96$
	AC (Aa)	78	46,43	30	47,62	
	CC (aa)	28	16,67	11	17,46	
	Аллель	n=336		n=126		
	A (A)	202	60,12	74	58,73	$\chi^2=0,12$ $p=0,92$
C (a)	134	39,88	52	41,27		
rs1544410 (BsmI)	Генотип					
	GG (BB)	54	32,14	27	42,86	$\chi^2=8,65$ $p=0,013$
	GA (Bb)	96	57,14	23	36,51	
	AA (bb)	18	10,71	13	20,63	
	Аллель	n=336		n=126		
	G (B)	204	60,71	77	61,11	$\chi^2=0,22$ $p=0,81$
A (b)	132	39,29	49	38,89		
rs2228570 (FokI)	Генотип					
	TT (ff)	19	11,31	16	25,40	$\chi^2=8,09$ $p=0,017$
	TC (fF)	86	51,19	23	36,51	
	CC (FF)	63	37,50	24	38,10	
	Аллель	n=336		n=126		
	T (f)	124	36,90	55	43,65	$\chi^2=1,17$ $p=0,56$
C (F)	212	63,10	71	56,35		
rs731236 (TaqI)	Генотип					
	TT (TT)	71	42,26	25	39,68	$\chi^2=0,13$ $p=0,94$
	TC (Tt)	76	45,24	30	47,62	
	CC (tt)	21	12,50	8	12,70	
	Аллель	n=336		n=126		
	T (T)	218	64,88	80	63,49	$\chi^2=0,15$ $p=0,91$
C (t)	118	35,12	46	36,51		



В ходе дальнейшего анализа контингент пациентов с АГ и избыточной массой тела распределяли по группам в зависимости от наличия/отсутствия у них конкретных сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, ФП, ХСН) с целью выявления их ассоциаций с полиморфизмами в гене VDR. Между группами пациентов с ИБС (n=168) и без ИБС (n=63) достоверные отличия в распространенности были выявлены для полиморфизмов rs1544410 (Bsml) ($\chi^2=8,65$, $p=0,013$) и rs2228570 (FokI) ($\chi^2=8,09$, $p=0,017$) (табл. 7).

Генотип AA (bb) в составе полиморфизма rs1544410 (Bsml) и генотип ТТ (ff) в составе полиморфизма rs2228570 (FokI) достоверно чаще встречались у пациентов

Таблица 8
Результаты выявления полиморфизмов rs7975232 (Apol), rs1544410 (Bsml), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене VDR у пациентов с ФП и без ФП (n=231)

Table 8
Results of polymorphisms rs7975232 (Apol), rs1544410 (Bsml), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) in the VDR gene detection in patients with and without atrial fibrillation (n=231)

Полиморфизм	Генотип/Аллель	Распространенность полиморфизма				Значения χ^2 и p
		Пациенты с ФП (n=99)		Пациенты без ФП (n=132)		
		n	%	n	%	
rs7975232 (Apol)	Генотип					
	AA (AA)	36	36,36	48	36,36	$\chi^2=1,05$ $p=0,59$
	AC (Aa)	49	49,49	59	44,70	
	CC (aa)	14	14,14	25	18,94	
	Аллель	n=198		n=264		
	A (A)	121	61,11	155	58,71	$\chi^2=1,24$ $p=0,56$
C (a)	77	38,89	109	41,29		
rs1544410 (Bsml)	Генотип					
	GG (BB)	35	35,35	46	34,85	$\chi^2=6,44$ $p=0,04$
	GA (Bb)	57	57,58	62	46,97	
	AA (bb)	7	7,07	24	18,18	
	Аллель	n=198		n=264		
	G (B)	127	64,14	154	58,33	$\chi^2=2,33$ $p=0,08$
A (b)	71	35,86	110	41,67		
rs2228570 (FokI)	Генотип					
	ТТ (ff)	11	11,11	24	18,18	$\chi^2=6,26$ $p=0,044$
	TC (fF)	42	42,42	67	50,76	
	CC (FF)	46	46,46	41	31,06	
	Аллель	n=198		n=264		
	T (f)	64	32,32	115	43,56	$\chi^2=3,06$ $p=0,06$
C (F)	134	67,68	149	56,44		
rs731236 (TaqI)	Генотип					
	ТТ (TT)	37	37,37	59	44,70	$\chi^2=4,59$ $p=0,11$
	TC (Tt)	53	53,54	53	40,15	
	CC (tt)	9	9,09	20	15,15	
	Аллель	n=198		n=264		
	T (T)	127	64,14	171	64,77	$\chi^2=0,12$ $p=0,93$
C (t)	71	35,86	93	35,23		

без ИБС. Для пациентов с ИБС наиболее распространенными были гетерозиготные генотипы GA (Bb) в составе rs1544410 (BsmI) и TC (fF) в составе rs2228570 (FokI). Для других изученных полиморфизмов не было установлено достоверных отличий в частоте выявления различных генотипов и аллелей ($p > 0,05$).

В результате анализа данных, полученных для групп пациентов с ФП ($n=99$) и без ФП ($n=132$), были установлены достоверные отличия в распространенности полиморфизмов rs1544410 (BsmI) ($\chi^2=6,44$, $p=0,04$) и rs2228570 (FokI) ($\chi^2=6,26$, $p=0,044$) (табл. 8).

Таблица 9
Результаты выявления полиморфизмов rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене VDR у пациентов с ХСН и без ХСН ($n=231$)
Table 9
Results of polymorphisms rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) in the VDR gene detection in patients with and without chronic heart failure ($n=231$)

Полиморфизм	Генотип/Аллель	Распространенность полиморфизма				Значения χ^2 и p
		Пациенты с ХСН ($n=90$)		Пациенты без ХСН ($n=141$)		
		n	%	n	%	
rs7975232 (ApaI)	Генотип					
	AA (AA)	31	34,44	53	37,59	$\chi^2=2,19$ $p=0,33$
	AC (Aa)	47	52,22	61	43,26	
	CC (aa)	12	13,33	27	19,15	
	Аллель	n=180		n=282		
	A (A)	109	60,56	167	59,22	$\chi^2=1,66$ $p=0,71$
C (a)	71	39,44	115	40,78		
rs1544410 (BsmI)	Генотип					
	GG (BB)	29	32,22	52	36,88	$\chi^2=2,75$ $p=0,25$
	GA (Bb)	52	57,78	67	47,52	
	AA (bb)	9	10,00	22	15,60	
	Аллель	n=180		n=282		
	G (B)	110	61,11	171	60,64	$\chi^2=1,18$ $p=0,85$
A (b)	70	38,89	111	39,36		
rs2228570 (FokI)	Генотип					
	TT (ff)	11	12,22	24	17,02	$\chi^2=1,06$ $p=0,56$
	TC (fF)	43	47,78	66	46,81	
	CC (FF)	36	40,00	51	36,17	
	Аллель	n=180		n=282		
	T (f)	65	36,11	114	40,43	$\chi^2=2,05$ $p=0,55$
C (F)	115	63,89	168	59,57		
rs731236 (TaqI)	Генотип					
	TT (TT)	42	46,67	54	38,30	$\chi^2=3,61$ $p=0,17$
	TC (Tt)	41	45,56	65	46,10	
	CC (tt)	7	7,78	22	15,60	
	Аллель	n=180		n=282		
	T (T)	125	69,44	173	61,35	$\chi^2=4,01$ $p=0,11$
C (t)	55	30,56	109	38,65		



У пациентов без ФП уровень распространенности генотипа AA (bb) в составе полиморфизма rs1544410 (BsmI) и генотипов TT (ff) и TC (fF) в составе полиморфизма rs2228570 (FokI) был выше, чем у пациентов с ФП. Для пациентов с ФП наиболее распространенными были генотип GA (Bb) в составе rs1544410 (BsmI) и генотип CC (FF) в составе rs2228570 (FokI). Для других изученных полиморфизмов не было установлено достоверных отличий в частоте выявления различных генотипов и аллелей ($p > 0,05$).

В ходе анализа результатов, полученных для групп пациентов, разделенных в зависимости от стадии ХСН, не было выявлено статистически значимых отличий в распространенности изученных полиморфизмов между группами пациентов без ХСН (0–1-я стадии ($n=141$)) и с ХСН (2А и 2Б стадии ($n=90$)) (табл. 9).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения исследования установлен высокий уровень распространенности полиморфизмов rs7975232 (ApaI), rs1544410 (BsmI), rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI) в гене VDR среди пациентов с АГ и избыточной массой тела и здоровых лиц контрольной группы. Выявлено 2 полиморфизма в гене VDR, которые ассоциированы с увеличением/снижением риска развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, ФП): полиморфизм rs1544410 (BsmI) и полиморфизм rs2228570 (FokI).

На основании анализа полученных данных установлено, что аллель G (B) и генотипы GG (BB) и GA (Bb) в составе полиморфизма rs1544410 (BsmI) в гене VDR ассоциированы с увеличением риска развития АГ, так как данные геноварианты достоверно чаще встречались у пациентов с АГ и избыточной массой тела в сравнении с таковой у пациентов контрольной группы. У пациентов с генотипами GG (BB) и GA (Bb) риск развития АГ увеличивался в 6,42 раза (95% ДИ 2,38–14,51) в сравнении с пациентами – носителями генотипа и AA (bb). Для генотипа GA (Bb) была также выявлена ассоциация с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела, частота выявления данного генотипа была выше среди пациентов с ИБС (ОШ=3,32 (95% ДИ 1,28–6,21)) и ФП (ОШ=3,53 (95% ДИ 1,21–5,59)). Генотип GG (BB) был ассоциирован со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, частота его выявления была выше среди пациентов без ИБС (ОШ=4,58 (95% ДИ 1,87–8,87)).

Генотип AA (bb) и аллель A (b) в составе полиморфизма rs1544410 (BsmI) в гене VDR были ассоциированы со снижением риска развития АГ (ОШ=6,42 (95% ДИ 2,38–14,51)), их распространенность была выше у пациентов контрольной группы. Также генотип AA (bb) был ассоциирован со снижением риска развития ИБС (ОШ=4,17 (95% ДИ 1,99–9,74)) и ФП (ОШ=4,92 (95% ДИ 1,21–9,09)), его частота была выше в группах пациентов без ИБС и без ФП.

Таким образом, для полиморфизма rs1544410 (BsmI) установлено, что генотип GG (BB), с одной стороны, ассоциирован с увеличением риска развития АГ, а с другой – со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС) у пациентов с АГ и избыточной массой тела; генотип GA (Bb) ассоциирован с увеличением риска развития как АГ, так и таких сердечно-сосудистых осложнений, как ИБС и ФП; генотип AA (bb) ассоциирован со снижением риска развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ИБС и ФП).

Для аллеля T (f) и генотипа TT (ff) в составе полиморфизма rs2228570 (FokI) ассоциация со снижением риска развития АГ не была подтверждена в ходе статистического

анализа полученных данных. Генотип TC (ff) был ассоциирован с увеличением риска развития ИБС (ОШ=3,12 (95% ДИ 0,92–6,42)), а также со снижением риска развития ФП (ОШ=3,62 (95% ДИ 1,88–7,36)). Для генотипа TT (ff) была установлена ассоциация со снижением риска развития ИБС (ОШ=3,67 (95% ДИ 1,27–9,61)) и ФП (ОШ=3,78 (95% ДИ 1,83–8,83)). Увеличение риска развития ФП было ассоциировано с генотипом CC (FF) (ОШ=4,93 (95% ДИ 1,12–9,31)).

Таким образом, для полиморфизма rs2228570 (FokI) установлено, что у пациентов с АГ и избыточной массой тела генотип TT (ff) ассоциирован со снижением риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как ИБС и ФП; генотип TC (ff) ассоциирован с увеличением риска развития ИБС, но со снижением риска развития ФП; генотип CC (FF) ассоциирован с увеличением риска ФП.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rojo-Tolosa S, Márquez-Pete N, Gálvez-Navas J.M., et al. Single Nucleotide Polymorphisms in the Vitamin D Metabolic Pathway and Their Relationship with High Blood Pressure Risk. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5974. doi: 10.3390/ijms24065974
2. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
4. Nunes I.F.O.C., Cavalcante A.A.C.M., Alencar M.V.O.B., et al. Meta-Analysis of the Association Between the rs228570 Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Arterial Hypertension Risk. *Adv Nutr.* 2020;11(5):1211–1220. doi: 10.1093/advances/nmaa076
5. Zhu Y.B., Li Z.Q., Ding N., et al. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(20):9066–9074. doi: 10.26355/eurrev_201910_19309
6. Uitterlinden A.G., Fang Y., Van Meurs J.B., et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143–56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
7. Imani D, Razi B, Motallebnezhad M., et al. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19(1):339. doi: 10.1186/s12883-019-1577-y
8. Makoui M.H., Imani D., Motallebnezhad M., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: Meta-analysis based on 17 case-control studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):57–69. doi: 10.1016/j.anaai.2019.10.014
9. Liu H., He H., Li S., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of osteoarthritis: a meta-analysis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014;239(5):559–67. doi: 10.1177/15353570213514920
10. Izzo M., Carrizzo A., Izzo C., et al. Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel).* 2021;11(5):452. doi: 10.3390/life11050452
11. Köstner K., Denzer N., Müller C.S., et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3511–36.
12. Gnagnarella P., Raimondi S., Aristarco V., et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:53–114. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_4
13. Wysoczańska-Klaczynska A., Słęzak A., Hetman M., et al. The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(2):96–105. doi: 10.18544/PEDM-24.02.0108. (in Polish)
14. Pal R., Choudhury S., Kumar H., et al. Vitamin D deficiency and genetic polymorphisms of vitamin D-associated genes in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2023;58(5):3362–3377. doi: 10.1111/ejn.16098
15. Kunutsor S.K., Burgess S., Munroe P.B., et al. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014;29(1):1–14. doi: 10.1007/s10654-013-9874-z
16. Jeong H.Y., Park K.M., Lee M.J., et al. Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 2017;15(1):1–11. doi: 10.5049/EBP.2017.15.1.1
17. Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., et al. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017;318(24):2466–2482. doi: 10.1001/jama.2017.19344
18. Rasouli M.A., Darvishzadehdaledari S., Alizadeh Z., et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 134000 Individuals in 29 Randomized Clinical Trials and 157000 Individuals in 30 Prospective Cohort Studies: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Res Health Sci.* 2023;23(4):e00594. doi: 10.34172/jrhs.2023.129
19. Brunström M., Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015
20. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
21. Carlberg C. Vitamin D and Its Target Genes. *Nutrients.* 2022;14(7):1354. doi: 10.3390/nu14071354
22. Carlberg C., Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;79:217–230. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.05.018
23. Tamura M., Ishizawa M., Isojima T., et al. Functional analyses of a novel missense and other mutations of the vitamin D receptor in association with alopecia. *Sci Rep.* 2017;7(1):5102. doi: 10.1038/s41598-017-05081-x
24. Long M.D., Sucheston-Campbell L.E., Campbell M.J. Vitamin D receptor and RXR in the post-genomic era. *J Cell Physiol.* 2015;230(4):758–66. doi: 10.1002/jcp.24847



25. Lu S., Guo S., Hu F., et al. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(21):e3467. doi: 10.1097/MD.0000000000003467
26. Górczyńska-Kosiorz S., Tabor E., Niemiec P., et al. Associations between the VDR Gene rs731236 (TaqI) Polymorphism and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women from the RAC-OST-POL. *Biomedicines*. 2024;12(4):917. doi: 10.3390/biomedicines12040917
27. Dakota I., Adda'i M.F., Maulana R. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and essential hypertension: An updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *PLoS One*. 2024;19(12):e0314886. doi: 10.1371/journal.pone.0314886
28. Salimi S., Eskandari F., Rezaei M., et al. Vitamin D Receptor rs2228570 and rs731236 Polymorphisms are Susceptible Factors for Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Biomed Res*. 2019;8:48. doi: 10.4103/abr.abr_19_19
29. Othman G.O. VDR Gene Polymorphisms in Kurdish Population and Its Relation to T1DM in Erbil-Iraq. *Cellular and Molecular Biology*. 2022;68(1):8–13. doi: 10.14715/cmb/2022.68.1.2
30. Cafiero C., Grippaudo C., Dell'Aquila M., et al. Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Periodontal Bacteria: A Clinical Pilot Study. *Biomolecules*. 2022;12(6):833. doi: 10.3390/biom12060833