

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 615.356:616.34

ВИТАМИН D И ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА**Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г.***ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток,**e-mail: sunny.dashu@mail.ru*

В современном мире отмечается большое количество людей с недостаточным содержанием витамина D. В последние несколько лет доказана роль витамина D не только как непосредственно витамина, но и также как гормонально-активного соединения. В организме человека витамин D проходит ряд метаболических превращений, в результате которых вырабатывается его активная форма, 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол). Кальцитриол регулирует не только кальцие-фосфорный обмен, но и оказывает ряд геномных эффектов посредством связи с рецептором витамина D (VDR) и влияя на процессы экспрессии генов. Продукция рецептора витамина D контролируется геном рецептора витамина D, для которого характерны однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к мутациям в самом гене, что может приводить к выработке белка с измененной активностью. Целью настоящего обзора было изучение доступной современной литературы, подтверждающей участие витамина D и полиморфизмов гена *VDR* в развитии заболеваний кишечника. В результате проведенной работы были найдены доказательства влияния дефицита витамина D и полиморфизмов его рецептора на развитие повышенной проницаемости кишечника и, как следствие, на возникновение воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D, кишечник, ген рецептора витамина D, полиморфизмы, мутация

VITAMIN D AND INTESTINAL DISEASE**Shumatova T.A., Kovalenko D.V., Prihodchenko N.G.***Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok,**e-mail: sunny.dashu@mail.ru*

In the modern world, there are a large number of people with insufficient vitamin D content. In the past few years, the role of vitamin D has been proven not only as a vitamin itself, but also as a hormonally active compound. In the human body, vitamin D undergoes a series of metabolic transformations, as a result of which its active form, 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol), is produced. Calcitriol regulates not only calcium-phosphorus metabolism, but also has a number of genomic effects through binding to the vitamin D receptor (VDR) and influencing gene expression processes. The production of the vitamin D receptor is controlled by the vitamin D receptor gene, which is characterized by single nucleotide polymorphisms that lead to mutations in the gene itself, which can lead to the production of a protein with altered activity. The purpose of this review was to study the available modern literature confirming the involvement of vitamin D and VDR gene polymorphisms in the development of intestinal diseases. As a result of the work, evidence was found indicating the role of vitamin D deficiency and polymorphisms of its receptor in the development of increased intestinal permeability, and as a result, the occurrence of inflammatory and autoimmune diseases.

Keywords: vitamin D, intestine, vitamin D receptor gene, polymorphisms, mutation

Серьезной проблемой современного здравоохранения является дефицит витамина D, который затрагивает все возрастные и этнические группы и является самым распространенным дефицитом питательных веществ во всем мире [1]. Витамин D представляет собой микроэлемент, который в процессе метаболических изменений превращается в многофункциональный секостероидный гормон, оказывающий костные и различные внескостные эффекты посредством своего рецептора (VDR). Процессы метаболизма витамина D и его участие в патогенезе рахита были описаны во второй половине прошлого века [2]. В последние несколько лет активно изучается роль витамина D и его рецептора в патогенезе различных заболеваний.

Цель исследования – проанализировать данные научных исследований относительно

роли витамина D и его рецептора в патогенезе заболеваний кишечника.

При написании научного обзора были найдены и проанализированы отечественные и зарубежные научные статьи, посвященные участию витамина D и полиморфизмов гена рецептора витамина D в патогенезе заболеваний кишечника.

Витамин D является плейотропным гормоном надсемейства стероидов/тиреоидов, классически известным благодаря кальциевому гомеостазу, но с несколькими дополнительными некальциемическими эффектами, начиная от иммуномодуляции и заканчивая дифференцировкой клеток и межклеточной адгезией [3]. Известны две формы витамина D, которые отличаются друг от друга строением боковой цепи: эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃).

В клетках растений из эргостерола образуется эргокальциферол. Поступление холекальциферола в организм осуществляется двумя способами: в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 290–315 нм из 7-дегидрохолестерина образуется холекальциферол или с продуктами питания животного происхождения. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин D-связывающим белком (VDBP) и 70% его из кровотока поступает в печень, а другая часть поступает в жировые клетки, где формируется депо витамина D.

Обе формы витамина D, независимо от способа попадания в организм, проходят ряд метаболических процессов.

В купферовских клетках печени под влиянием 25-гидроксилазы (CYP2R1 и CYP27A1) происходит первая фаза изменений, в результате которой из эргокальциферола и холекальциферола образуется кальцидиол (25-гидроксивитамин D, 25(OH)D). Далее образовавшийся кальцидиол транспортируется в почки, где происходит второй этап трансформации. Под влиянием 1 α -гидроксилазы (CYP27B) кальцидиол превращается в 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол, 1,25(OH)₂D), активную форму витамина D [4, 5]. Образовавшийся кальцитриол в кровотоке связывается с витамином D связывающим белком (VDBP) и доставляется в ткани-мишени, оказывая свои эффекты [6].

Как неактивные, так и активные формы витамина D циркулируют в кровотоке в связанном виде с VDBP. Активная форма витамина D (1,25(OH)₂D₃) оказывает свои биологические эффекты за счет связывания с рецепторами витамина D (VDR), которые расположены в различных органах и тканях и имеют сходство с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов [7]. Эти рецепторные белки представляют собой внутриклеточные полипептиды, молекулярной массой 50–60 кДа, которые специфически связывают 1,25(OH)₂D₃ и взаимодействуют с ядрами клеток-мишеней для получения различных биологических эффектов [8].

VDR имеют гормонсвязывающие (С-концевой домен) и ДНК-связывающие (N-концевой домен) домены. После связывания с 1,25(OH)₂D₃, который выступает в качестве лиганда, VDR формируют комплексы с другим рецептором внутри клетки – ретиноид-Х-рецептором [9]. Образовавшийся комплекс взаимодействует со специфическими последовательностями, названными элементами ответа на витамин D (VDRE), которые расположены в промоторной области генов-мишеней. Образовавшийся комплекс действует как фактор

транскрипции, способствующий экспрессии генов [10, 11].

Витамин D, VDBP и VDR составляют так называемую ось витамина D, для которой появилось много интересных свойств на уровне физиологии кишечника. Белок, связывающий витамин D или Gc-глобулин (группоспецифический компонент человека (Gc)), представляет собой сывороточный белок с молекулярной массой 55 кДа, секретируемый печенью и принадлежащий к надсемейству альбуминов, который отвечает за транспорт активного и неактивного витамина D в плазме [12]. Известно, что одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене, кодирующем VDBP, влияют на уровни циркулирующего витамин D-связывающего белка и кальцидиола [13].

Витамин D играет ключевую роль в гомеостазе кишечника. Витамин D может влиять на функцию практически каждой клетки кишечника, связываясь с VDR и впоследствии транскрибируя соответствующие гены. Витамин D обеспечивает соответствующий уровень антимикробных пептидов в пристеночной кишечной слизи и поддерживает целостность эпителия, укрепляя межклеточные соединения. Известно, что активный витамин D увеличивает экспрессию нескольких белков плотных и адгезивных контактов [14]. В частности, активный витамин D индуцирует экспрессию и/или мембранную транслокацию окклюдина, белков zonula occludens, ZO-1 и ZO-2, клаудинов 2, -7 и -12 нескольких анатомических участках, включая эпителий роговицы, подоциты и энтероциты [15]. Yeung CY et al. провели эксперимент, в котором кормили мышей диетой, бедной витамином D. Через 7 недель у них было обнаружено значительное уменьшение толщины слизистой оболочки толстой кишки, деформированные энтероциты со значительной воспалительной клеточной инфильтрацией, повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови по сравнению с группой мышей, получавших достаточное количество витамина D с пищей. Также в исследуемой группе была обнаружена активация экспрессии мРНК зонулина тощей кишки и повышенный уровень сывороточного зонулина [16]. К подобным результатам пришли ученые из Германии. В их исследовании диета с низким содержанием витамина D привела к уменьшению длины ворсинок в подвздошной кишке и уменьшению глубины крипт в толстой кишке, наряду с повышением экспрессии провоспалительных маркеров и β -дефенсинов в толстой кишке [17].

Более того, было продемонстрировано, что передача сигналов VDR эпителия

кишечника играет ключевую роль в поддержании целостности слизистого барьера путем подавления апоптоза эпителиальных клеток кишечника, тем самым регулируя воспаление слизистой оболочки кишечника [18]. А также витамин D участвует в регуляции целостности кишечного барьера на основе его тесного взаимодействия с плотными контактами, что позволяет подавлять сигнальный путь высвобождения зонулина, повышая экспрессию белков плотных контактов и, следовательно, подавляя увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника [19, 20].

Нарушенная врожденная иммунная функция и сверхактивный адаптивный иммунитет, а также дефектная барьерная функция кишечника связаны не только с воспалительными заболеваниями кишечника, но и с пищевой аллергией [21].

К воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся болезнь Крона и язвенный колит, которые связаны с многогранной этиологией, включающей как экологические, так и генетические факторы. Нарушения механизмов врожденной иммунной защиты в эпителиальном отделе кишечника играют решающую роль в патогенезе ВЗК. Витамин D, как иммуномодулятор, может модифицировать врожденный иммунный ответ организма. Витамин D ослабляет транскрипцию провоспалительных цитокинов, которые активируются в случае эпителиального стресса, характерного для пациентов с ВЗК, а также помогает поддерживать структурную целостность эпителиальных клеток, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ в слизистой оболочке [22, 23]. Также достаточный уровень витамина D у пациентов с ВЗК улучшает качество их жизни, что было доказано в исследовании Hlavaty T et al. [24].

Ген *VDR* был открыт в 1988 г. группой ученых, возглавляемых Baker AR [25], расположен на коротком плече 12 хромосомы и содержит 8 экзонов, кодирующих белок (экзоны 2–9), и 6 нетранслируемых экзонов (экзоны 1a–1f) [26, 27]. Для гена рецептора витамина D характерно наличие однонуклеотидных полиморфизмов, приводящих к изменению структуры образующегося белка. На настоящий момент описано большое количество полиморфизмов гена *VDR*, из которых наиболее хорошо изучены полиморфизмы *FokI*, *TaqI*, *Apal* и *BsmI*, расположенные в кодирующей области и 3'-нетранслируемой области [28]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы в гене *VDR* могут влиять на экспрессию и функцию *VDR* и последующий эффект, опосредованный витамином D [29].

Полиморфизм *FokI* (rs2228570) расположен в экзоне 2 в 5'-кодирующей области гена и считается одним из обычно изучаемых функциональных полиморфизмов гена *VDR* [30], обусловлен нуклеотидной заменой тимина (Т) цитозином (С) в первом кодоне экзона 2 (ATG на ACC), что приводит к преобразованию аллеля *f* в аллель *F*. При наличии аллели *f* инициация трансляции происходит на первом ATG сайте, и образуется белок, состоящий из 427 аминокислот. У носителей аллеля *F* первый сайт инициации трансляции удаляется, трансляция начинается со второго кодона, что приводит к продукции более короткого белка, состоящего из 424 аминокислот. Таким образом, в результате наличия двух доступных сайтов инициации могут существовать два варианта белков: форма аллеля *f*, которая представляет собой длинную версию белка *VDR* (427 аминокислотных остатков), и форма аллеля *F*, представляющая собой белок, укороченный на три аминокислоты (424 аминокислотных остатка), который является более транскрипционно активным [31].

Полиморфизмы *Apal* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) и *BsmI* (rs1544410) расположены вблизи 3'-конца гена *VDR* и регулируют стабильность мРНК гена *VDR* [32].

Полиморфизм *TaqI* обусловлен заменой нуклеотида тимин (Т) нуклеотидом цитозин (С) в экзоне 9, кодоне 352 гена *VDR* [33]. Полиморфизм *Apal*, расположенный в экзоне 9, примыкающем к 3'-нетранслируемой области (3'-UTR), негативно регулирует экспрессию *VDR* и обусловлен заменой гуанина (G) тимин (Т). Полиморфизм *BsmI* расположен в интроне 8 и рядом с областью 3'UTR и образуется в результате замены нуклеотидов гуанин (G) аденином (A). Этот полиморфизм также влияет на стабильность матричной РНК (мРНК) гена *VDR*.

Исследование, проведенное N. Naderi, A. Farnood, M. Habibi et al, доказало связь между наличием полиморфизма *FokI* в гене рецептора *VDR* и восприимчивостью к болезни Крона в иранской популяции. Обнаружено, что аллель *f* чаще встречался у больных язвенным колитом и болезнью Крона по сравнению с контролем. Частота встречаемости генотипа *ff* также была выше у таких пациентов, вместе с тем генотип *FF* был представлен реже у пациентов с болезнью Крона по сравнению с контрольной группой [34]. В проведенном L. Wang et al, метаанализе было продемонстрировано, что наличие полиморфизма *Apal* может способствовать увеличению риска развития болезни Крона, в то время как полиморфизм *TaqI* может оказывать протективный эффект

и снижать риск язвенного колита, особенно у представителей европеоидной расы [35].

В 2021 г. группой ученых из США было проведено исследование, посвященное изучению связи между однонуклеотидными полиморфизмами гена рецептора витамина D, уровнями витамина D и эндоскопической активностью заболевания при ВЗК. В результате исследования было обнаружено, что более высокие уровни витамина D отмечались у пациентов в эндоскопической ремиссии по сравнению с пациентами с обострением воспалительного процесса. Гомозиготный генотип *ff* полиморфизма *FokI* чаще встречался у пациентов с более низким уровнем витамина D. Что касается эндоскопической активности заболевания, не было обнаружено различий в мутациях любого из полиморфизмов *VDR* в выборке. Связь между наличием генотипа *ff* полиморфизма *FokI* и более низкими уровнями витамина D предполагает многофакторную этиологию дефицита витамина D при ВЗК. Более высокие уровни витамина D у пациентов с эндоскопической ремиссией по сравнению с более низкими уровнями у пациентов с активным воспалением позволяют предположить, что влияние однонуклеотидных полиморфизмов гена *VDR* на активность заболевания можно преодолеть с помощью заместительной терапии [36]. Роль полиморфизмов гена *VDR* изучалась не только в патогенезе ВЗК, но в том числе и целиакии. В метаанализе, опубликованном в этом году, доказано, что сниженный уровень 25(OH)D в сыворотке и ассоциация аллеля *f* полиморфизма *FokI* гена *VDR* играют критическую роль в иммуномодуляции и поддержании целостности барьера, что предрасполагает к целиакии [37]. К подобным выводам пришла группа ученых из Испании, которая выяснила, что наличие генотипа *ff* полиморфизма *FokI* гена *VDR* увеличивает риск возникновения целиакии [38].

Как показал проведенный обзор литературы, посвященной роли витамина D и его рецептора в патогенезе заболеваний кишечника, существует много нерешенных вопросов, связанных с участием витамина D в развитии иммунных и неиммунных заболеваний кишечника. Требуется дальнейшего исследования влияние витамина D на состояние проницаемости эпителиального барьера кишечника, развитие аллергического воспаления.

Список литературы

1. Wimalawansa S.J. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging // *Biology (Basel)*. 2019. Vol. 8, Is. 2. P. 30. DOI: 10.3390/biology8020030.
2. DeLuca H.F. Vitamin D-dependent calcium transport // *Soc Gen Physiol Ser*. 1985. No. 39. P. 159–176.
3. Del Pinto R., Ferri C., Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18, Is. 11. P. 2360. DOI: 10.3390/ijms18112360.
4. Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. 2019. 21. № 4. С. 84–90.
5. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, Is. 18. P. 6573. DOI: 10.3390/ijms21186573.
6. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 3, Is. 5. P. 1535–1541. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
7. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012. Vol. 523, Is. 1. P. 123–133. DOI: 10.1016/j.abb.2012.04.001.
8. Baker A.R., McDonnell P.P., Hughes M., Crisp T.M., Mangelsdorf D.J., Haussler M.R., Pike J.W., Shine J., O'Malley B.W. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988. Vol. 85, Is. 10. P. 3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
9. Mangelsdorf D.J., Evans R.M. The RXR heterodimers and orphan receptors // *Cell*. 1995. Vol. 83, Is. 6. P. 841–850. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90200-7.
10. Hossein-Nezhad A., Eshaghi S.M., Maghbooli Z., Mirzaei K., Shirzad M., Curletto B., Chen T.C. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 304250. DOI: 10.1155/2014/304250.
11. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine Reviews*. 2008. Vol. 29, Is. 6. P. 726–776. DOI: 10.1210/er.2008-0004.
12. White P., Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein // *Trends Endocrinol Metab*. 2000. No. 11. P. 320–327. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00317-9.
13. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B., Berry D., Kiel D.P., Streeten E.A., Streeten C., Koller D.L. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 180–188. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
14. Stio M., Retico L., Annese V., Bonanomi A.G. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis // *Scand J Gastroenterol*. 2016. No. 51. P. 1193–1199. DOI: 10.1080/00365521.2016.1185463.
15. Fujita H., Sugimoto K., Inatomi S., Maeda T., Osanai M., Uchiyama Y., Yamamoto Y., Wada T., Kojima T., Yokozaki H. et al. Tight junction proteins claudin-2 and-12 are critical for vitamin D-dependent Ca²⁺ absorption between enterocytes // *Mol Biol Cell*. 2008. No. 19. P. 1912–1921. DOI: 10.1091/mbc.E07-09-0973.
16. Yeung C.Y., Chiang Chiau J.S., Cheng M.L., Chan W.T., Jiang C.B., Chang S.W., Liu C.Y., Chang C.W., Lee H.C. Effects of Vitamin D-Deficient Diet on Intestinal Epithelial Integrity and Zonulin Expression in a C57BL/6 Mouse Model // *Front Med (Lausanne)*. 2021. No. 8. P. 649818. DOI: 10.3389/fmed.2021.649818.
17. Filipe Rosa L., Petersen P.P., Görtz L.F., Stolzer I., Kaden-Volynets V., Günther C., Bischoff S.C. Vitamin A- and D-Deficient Diets Disrupt Intestinal Antimicrobial Peptide Defense Involving Wnt and STAT5 Signaling Pathways in Mice // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, Is. 2. P. 376. DOI: 10.3390/nu15020376.
18. Li Y.C., Chen Y., Du J. Critical roles of intestinal epithelial vitamin D receptor signaling in controlling gut mucosal inflammation // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015. No. 148. P. 179–183. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.011.

19. Vici G., Camilletti D., Polzonetti V. Possible Role of Vitamin D in Celiac Disease Onset // *Nutrients*. 2020. No. 12. P. E1051. DOI: 10.3390/nu12041051.
20. Dong S., Singh T.P., Wei X., Yao H., Wang H. Protective Effect of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Pepsin-Trypsin-Resistant Gliadin-Induced Tight Junction Injuries // *Dig Dis Sci*. 2018. No. 63. P. 92–104. DOI: 10.1007/s10620-017-4738-0.
21. Dimitrov V., White J.H. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017. No. 453. P. 68–78. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.010.
22. Abdo J., Rai V., Agrawal D.K. Interplay of Immunity and Vitamin D: Interactions and Implications with Current IBD Therapy // *Curr Med Chem*. 2017. Vol. 24, Is. 9. P. 852–867. DOI: 10.2174/0929867323666161026124951.
23. Barbalho S.M., Goulart R.A., Gasparini R.G. Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019. Vol. 59, Is. 8. P. 1347–1356. DOI: 10.1080/10408398.2017.1406333.
24. Hlavaty T., Krajcovicova A., Koller T., Toth J., Nevindanska M., Huorka M., Payer J. Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, Is. 42. P. 15787–15796. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15787.
25. Baker A.R., McDonnell D.P., Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. Vol. 85, Is. 10. P. 3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
26. Kang T.J., Jin S.H., Yeum C.E., Lee S.B., Kim C.H., Lee S.H., Kim K.H., Shin E.S., Chae G.T. Vitamin D Receptor Gene TaqI, BsmI and FokI Polymorphisms in Korean Patients with Tuberculosis // *Immune Netw*. 2011. Vol. 11, Is. 5. P. 253–257. DOI: 10.4110/in.2011.11.5.253.
27. Taymans S.E., Pack S., Pak E., Orban Z., Barsony J., Zhuang Z., Stratakis C.A. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map // *J Bone Miner Res*. 1999. Vol. 14, Is. 7. P. 1163–1166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163.
28. Жумина А.Г., Ходков А.В., Сакенова З.Т., Погосян Г.П. Экспрессия гена VDR и развитие лейкозов // *Научное обозрение. Биологические науки*. 2016. № 4. С. 21–25.
29. Valdivielso J.M., Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases // *Clin Chim Acta*. 2006. Vol. 371, Is. 1–2. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
30. Pan X.M., Li D.R., Yang L., et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population // *DNA Cell Biol*. 2009. Vol. 28, Is. 10. P. 521–525. DOI: 10.1089/dna.2009.0908.
31. 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*. 2016. Vol. 95, Is. 21. P. 3467. DOI: 10.1097/MD.0000000000003467.
32. Fang Y., van Meurs J.B., d'Alesio A., Jhamai M., Zhao H., Rivadeneira F., Hofman A., van Leeuwen J.P., Jehan F., Pols H.A., Uitterlinden A.G. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin D receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam study // *Am J Hum Genet*. 2005. Vol. 77, Is. 5. P. 807–823. DOI: 10.1086/497438.
33. Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A., et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Nature*. 1994. No. 367. P. 2847.
34. Naderi N., Farnood A., Habibi M., Derakhshan F., Balahi H., Motahari Z., Agah M.R., Firouzi F., Rad M.G., Aghazadeh R., Zojaji H., Zali M.R. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with inflammatory bowel disease // *J Gastroenterol Hepatol*. 2008. Vol. 23, Is. 12. P. 1816–1822. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05525.
35. Wang L., Wang Z.T., Hu J.J., Fan R., Zhou J., Zhong J. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. 2014. Vol. 13, Is. 2. P. 2598–2610. DOI: 10.4238/2014.April.8.2.
36. Shirwaikar T.A., Criss Z.K., Shroyer N.F., Abraham B.P. Vitamin D Receptor Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Association With Vitamin D Levels and Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Pilot Study // *Inflamm Bowel Dis*. 2021. Vol. 27, Is. 8. P. 1263–1269. DOI: 10.1093/ibd/izaa292.
37. Shree T., Banerjee P., Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of FokI (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease // *Front Nutr*. 2023. No. 9. P. 996450. DOI: 10.3389/fnut.2022.996450.
38. San-Pedro J.I., Bilbao J.R., Perez de Nanclares G., Vitoria J.C., Martul P., Castaño L. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus // *Autoimmunity*. 2005. Vol. 38, Is. 6. P. 439–444. DOI: 10.1080/08916930500288455.