

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55>

Ассоциация генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией

Шрайнер Е. В.^{1,2}, Петухова С. К.², Хавкин А. И.^{3,4}, Кох Н. В.^{1,2}, Лифшиц Г. И.^{1,2}

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины, пр. Ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, д. 1, Россия

³ Научно-исследовательский клинический институт детства МЗ МО, ул. Большая Серпуховская, д. 62, г. Москва, 125412, Россия

⁴ Белгородский государственный исследовательский университет, 308015, Белгородская область, г. Белгород, ул. Победы, 85

Для цитирования: Шрайнер Е. В., Петухова С. К., Хавкин А. И., Кох Н. В., Лифшиц Г. И. Ассоциация генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 50–55. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55

✉ Для переписки:

Шрайнер

Евгения

Владимировна

schreinerrev@gmail.com

Шрайнер Евгения Владимировна, врач гастроэнтеролог, педиатр, доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета; научный сотрудник

Петухова Софья Константиновна, студентка медицинского факультета

Хавкин Анатолий Ильич, профессор, д.м.н., руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Кох Наталья Викторовна, врач-генетик, научный сотрудник; старший преподаватель кафедры клинической биохимии медицинского факультета

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней

Резюме

Целью исследования было изучение ассоциации генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекции и анализ ассоциации тяжести заболевания с уровнем витамина D в плазме крови.

Материалы и методы. В исследование включены 72 пациента, проведено разделение на две группы — группа № 1 и группа № 2. Критерии включения в группу № 1: пациенты с перенесенной COVID-19 инфекции в легкой степени тяжести в анамнезе и пациенты, не переносившие COVID-19. В группу № 2 вошли пациенты, с перенесенной COVID-19 инфекцией среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Исследование нуклеотидов в локусах *rs1544410*, *rs2228570*, *rs3829251*, *rs2282679* генов VDR, NADSYN1, GC проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе “Real-Time CFX96 Touch”. Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

Результаты. В группу № 1 включено 59 пациентов, средний возраст пациентов в группе составлял: 41,28±2,00. В группу № 2 включено 13 пациентов, средний возраст пациентов в группе: 48,10 ± 2,76.

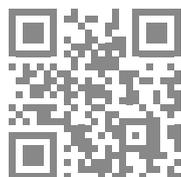
При оценке вклада генотипов полиморфных локусов *rs1544410* гена VDR, *rs2228570* гена VDR, *rs3829251* гена NADSYN1, *rs2282679* гена GC на степень тяжести перенесенной COVID-19 инфекции, не было выявлено статистически значимых результатов.

Также из 72 исследуемых пациентов у 55 пациентов был известен уровень витамина D в сыворотке крови до перенесенной COVID-19 инфекции. У 43 человек витамин D содержался в адекватной концентрации (≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л)), из них: 40 пациентов перенесли COVID-19 в легкой форме, либо не переносили данное заболевание и 3 пациента перенесли COVID-19 в средне-тяжелой форме.

У 12 человек наблюдалась недостаточность уровня витамина D (≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л)). Из них 7 пациентов перенесли COVID-19 в легкой форме, либо не переносили данное заболевание и 5 пациентов перенесли COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме. При статистической оценки данных, была выявлена статистическая значимость между тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией и уровнем витамина D в плазме крови.

Заключение. Выявлена ассоциативная связь уровня витамина D в плазме крови с тяжестью течения перенесенной COVID-19 инфекции. На изученной выборке пациентов не выявлено ассоциативной связи генотипов исследуемых генов с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией.

EDN: FRSSMG



Ключевые слова: витамин D, COVID-19, полиморфизм, генотип, VDR *rs1544410*, VDR *rs2228570*, NADSYN1 *rs3829251*, GC *rs2282679*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Association of genetic prerequisites of vitamin D deficiency with severity of past COVID-19 infection

E. V. Shrayner^{1,2}, S. K. Petukhova², A. I. Khavkin^{3,4}, N. V. Kokh^{1,2}, G. I. Lifshits^{1,2}

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, build. 8 Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia

² Novosibirsk State University, build. 1 Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia

³ The Research and Clinical Institute of Childhood, 62, st. Bolshaya Serpukhovskaya, Moscow, 125412, Russia

⁴ Belgorod State University, 85 Pobedy Street, Belgorod, the Belgorod region, 308015, Russia

For citation: Shrayner E. V., Petukhova S. K., Khavkin A. I., Kokh N. V., Lifshits G. I. Association of genetic prerequisites of vitamin d deficiency with severity of past COVID-19 infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 50–55. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-50-55

✉ **Corresponding author:**

Eugeniya V. Shrayner
schreinerrev@gmail.com

Eugeniya V. Shrayner, PhD, gastroenterologist, pediatrician, senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty; researcher; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Sofiya K. Petukhova, student

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Yu. E. Veltishev; Professor; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Nataliya V. Kokh, Geneticists, researcher; Senior Lecturer, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine; ORCID: 0000-0001-6374-1728

Galina I. Lifshits, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0001-9048-7710

Summary

The aim of the research was to study the association of genetic prerequisites for vitamin D deficiency with the severity of COVID-19 infection and to analyze the association of the severity of the disease with the level of vitamin D in blood plasma.

Materials and methods. The study included 72 patients, divided into two groups — group No. 1 and group No. 2. Inclusion criteria for group 1: patients with a history of mild COVID-19 infection and patients who did not have COVID-19. Group 2 included patients with moderate to severe COVID-19 infection. The study for the analysis of nucleotides in the loci *rs1544410*, *rs2228570*, *rs3829251*, *rs2282679* of the VDR, NADSYN1, GC genes was carried out by the standard TaqMan PCR method on a Real-Time CFX96 Touch amplifier. The duration of the study was 6 months.

Results. Group 1 included 59 patients, the average age of patients in the group was: 41.28±2.00. Group 2 included 13 patients, the average age of patients in the group was 48.10 ± 2.76.

When assessing the contribution of the genotypes of polymorphic locus *rs1544410* of the VDR gene, *rs2228570* of the VDR gene, *rs3829251* of the NADSYN1 gene, *rs2282679* of the GC gene to the severity of the COVID-19 infection, no statistically significant results were found.

Also, of the 72 patients studied, 55 patients had known serum vitamin D levels before they had COVID-19 infection. In 43 people, vitamin D was contained at an adequate concentration (≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l)), of which: 40 patients had mild COVID-19 or did not tolerate this disease and 3 patients had moderate COVID-19 — severe form of an average vitamin level.

Twelve people had vitamin D deficiency (≥ 20 and < 30 ng/mL (≥ 50 and < 75 nmol/L)). Of these, 7 patients had mild or no COVID-19 and 5 patients had moderate to severe COVID-19.

When statistically evaluating the data, a statistical significance was found between the severity of the COVID-19 infection and the level of vitamin D in the blood plasma.

Conclusion. An associative relationship was found between the level of vitamin D in blood plasma and the severity of the course of the COVID-19 infection. In the studied sample of patients, no association was found between the genotypes of the studied genes and the severity of the COVID-19 infection.

Keywords: vitamin D, COVID-19, polymorphism, genotype, VDR *rs1544410*, VDR *rs2228570*, NADSYN1 *rs3829251*, GC *rs2282679*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

В настоящее время весь мир пережил несколько волн пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ), которая была вызвана различными вариантами вируса SARS-CoV-2. Это заболевание является крайне опасным, и его течение может быть как в легкой форме острой респираторной вирусной инфекции, так и в крайне тяжелой форме, которая дала значительный рост смертности. Изучение факторов, влияющих на тяжесть заболевания имеет важное значение в связи с историей течения данной патологии в 2020–2022 годах.

Неоднократно были выдвинуты предположения, что те люди, у которых отмечается низкое содержание витамина D в сыворотке крови, имеют более высокий риск заражения НКВИ, или же у данных людей отмечалось более тяжелое течение заболевания, так как у витамина D есть доказанное иммуномодулирующее действие [1]. Эти наблюдения и послужили предпосылками к изучению роли витамина D при COVID-19 инфекции. На данный момент было выявлено достаточно большое количество доказательств, об активации рецептора к витамину D на клетках, отвечающих за иммунологическую защиту организма [2]. Витамин D влияет на саморегуляцию иммунной системы и за счет этого может предотвращать возникновение различных заболеваний и инфекций, например, острых респираторных заболеваний, туберкулеза, ВИЧ, гепатитов [3–6].

На данный момент известно, что рецепторы витамина D кодируются одноименным геном VDR, который расположен на хромосоме 12q12-q14. Данный ген состоит из 9 экзонов и 8 интронов. Для этого гена весьма характерно явление полиморфизма. Доказано, что полиморфизмы данного гена принимают участие в возникновении разных системных заболеваний, таких как сахарный

диабет, остеопороз, уролитиаз, псориаз, различные новообразования, и различные заболевания сердечно-сосудистой системы [7]. Но помимо этого ген VDR регулирует экспрессию множества генов, например, таких как бета-дефенсин и кателицидин, что может приводить к инициации защиты хозяина от некоторых вирусных инфекций [8].

Ген NADSYN1 вырабатывает фермент 7-дегидрохолестеринредуктазу, ускоряющую получение холестерина из 7-дегидрохолестерина, за счет чего происходит выделение субстрата из синтетического пути витамина D₃.

Мутации в гене имеют крайне направленный характер и влияют на возникновение синдрома Смита-Лемли-Опица, который имеет крайне тяжелое течение с множеством сопутствующих патологий. [9].

Анализ в одном исследовании показал, что носители аллеля G (TG+GG) гена NADSYN1 (*rs12785878*), ассоциированного с более низким уровнем 25OHD, в 4,9 раза реже имели развитие тяжелой формы COVID-19 по сравнению с носителями генотипа TT [15].

Ген GC – это ген, кодирующий белок альфа-глобулин. Функция данного белка заключается в транспортировке метаболитов витамина D в ткани организма. Выявлено, что у носителей данного гена может наблюдаться повышенная антимикробная активность макрофагов, опосредованных индукцией кателицидина [10].

Цель данной работы заключается в исследовании ассоциации генетических предпосылок дефицита витамина D с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекции и в оценке ассоциации тяжести заболевания с уровнем витамина D в плазме крови.

Методы и материалы

В исследование включены 72 пациента клиники отдела ЦНМТ ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, обратившиеся к гастроэнтерологу на прием. Протокол исследования был одобрено локальным этическим комитетом ЦНМТ (Протокол № 02 от 24.01.2022 года). Исследование являлось ретроспективным. Перед началом анкетирования пациент был осведомлен о целях и задачах исследования, о роли его в данном исследовании. В исследовании использовалась индивидуальная анкета, составленная на основе объективных данных осмотра, данных анамнеза о перенесенной COVID-19 инфекции, лабораторные данные об уровне витамина D в плазме крови.

Критериями включения явились: возраст пациентов старше 18 лет; наличие у данных пациентов результата анализа молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов VDR *rs1544410*, VDR *rs2228570*, NADSYN1 *rs3829251*, GC *rs2282679*, в исследуемой выборке пациентов; наличие информации о перенесенной COVID-19 инфекции; наличие данных лабораторных анализов, указывающих на уровень содержания витамина D в плазме крови; информированное добровольное

согласие пациентов. *К критериям исключения отнесены:* декомпенсированная патология со стороны ССС, почек и печени; активный онкологический процесс, возраст старше 60 лет.

Все обследованные пациенты разделены на две группы. Критерии включения в группу № 1: пациенты с перенесенной COVID-19 инфекцией в легкой степени тяжести в анамнезе, и пациенты, не переносившие COVID-19. В группу № 2 вошли пациенты, с перенесенной COVID-19 инфекцией среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Тяжесть перенесенной НКВИ оценивали согласно Временным методическим рекомендациям МЗ РФ, версия 15.

Исследование на наличие полиморфных локусов *rs1544410* гена VDR, *rs2228570* гена VDR, *rs3829251* гена NADSYN1, *rs2282679* гена GC проводили стандартным методом ПЦР TaqMan на амплификаторе “Real-Time CFX96 Touch” в лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН. Результаты проведенной ПЦР были интерпретированы с помощью программного обеспечения «CFX 77 Maestro для расширенного статистического анализа данных».

В зависимости от уровня витамина D в крови до перенесенной НКВИ пациенты были разделены на две другие группы.

Первую группу составили пациенты, у которых витамин D содержался в адекватной концентрации (≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л) в плазме крови до перенесенной НКВИ. А у второй группы пациентов была выявлена

недостаточность уровня витамина D (≥ 20 и < 30 нг/мл (≥ 50 и < 75 нмоль/л) в плазме крови. Исследование на ассоциацию тяжести перенесенной НКВИ и уровнем витамина D в плазме крови было выполнено с помощью статистических критериев (точный критерий Фишера, коэффициент сопряженности Пирсона, нормированное значение коэффициента Пирсона).

Статистическая обработка данных

Результаты исследования обрабатывались с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0.

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска оценивали с использованием точного критерия Фишера, коэффициента сопряженности Пирсона, нормированного значения коэффициента Пирсона (при $p < 0,05$).

Расчет соблюдения равновесия Харди-Вайнберга и соотношения шансов (OR) производился на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия; <https://ihg5.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>) с помощью программы DeFinetti. Данные считались статистически значимыми при p -достигнутый уровень значимости $< 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка тяжести течения заболевания исследуемых пациентов в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 № 15 от 15 (22.02.2022). В связи с этим пациенты были разделены на 2 группы:

Группа № 1 – пациенты с легкой степенью тяжести перенесенной НКВИ и пациенты, которые не болели НКВИ (59 человек). Средний возраст пациентов в группе $41,28 \pm 2,7$. Группу № 2 – пациенты со среднетяжелой и с тяжелой степенью (13 человек). Средний возраст пациентов в группе $51,05 \pm 4,27$.

Для оценки ассоциации генотипов локусов *rs1544410* гена VDR, *rs2228570* гена VDR, *rs3829251* гена NADSYN1, *rs2282679* гена GC с тяжестью течения COVID-19 инфекции у исследуемых пациентов было проведено генотипирование образцов ДНК пациентов из группы № 1 и группы № 2. Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга (табл. 1, 2, 3, 4).

Отношение шансов (OR) иметь более легкое течение COVID-19 инфекции у носителей генотипов локуса *rs1544410* гена VDR составило 2,33, С.И.=[0.547–9.951], $\chi^2=1,36$, $p=1,36$. Полиморфизм *rs1544410* гена VDR не является прогностическими в проведенном исследовании.

Отношение шансов (OR) иметь более легкое течение COVID-19 инфекции у носителей генотипов локуса *rs2228570* гена VDR составило 0,85, С.И.=[0.187–3.907], $\chi^2=0,04$, $p=0,84$. Полиморфизм *rs2228570* гена VDR не является прогностическими в проведенном исследовании.

Отношение шансов (OR) иметь более легкое течение COVID-19 инфекции у носителей генотипов локуса *rs3829251* гена NADSYN1 составило 0,76, С.И.=[0.184–3.181], $\chi^2=0,14$, $p=0,71$. Полиморфизм *rs3829251* гена NADSYN1 не является прогностическими в проведенном исследовании.

Отношение шансов (OR) иметь более легкое течение COVID-19 инфекции у носителей генотипов локуса *rs2282679* гена GC составило 1,56, С.И.=[0.441–5.572], $\chi^2=0,49$, $p=0,48$. Полиморфизм *rs2282679* гена GC не является прогностическими в проведенном исследовании.

По изложенным результатам не наблюдается ассоциативной связи генотипов аллелей локусов *rs1544410* гена VDR, *rs2228570* гена VDR, *rs3829251* гена NADSYN1, *rs2282679* гена GC с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией. Не выявлен уровень статистической значимости различий между распределением генотипов и аллелей в выборках групп № 1 и № 2.

По данным базы частот аллелей и генотипов “Gnomad” (<https://gnomad.broadinstitute.org/>): 61% населения в мире являются носителем функционального аллеля «С» *rs1544410*, в нашей выборке 55,9%;

- 62% населения в мире являются носителем функционального аллеля «G» *rs2228570*, в нашем исследовании процент функционального аллеля «G» составил 60%
- 83% населения в мире являются носителем функционального аллеля «G» *rs3829251*, в нашей выборке процент функционального аллеля «G» составил 80,5%
- 72% населения в мире являются носителем функционального аллеля «Т» *rs2282679*, в нашей выборке процент функционального аллеля «Т» составил 68,5%.

То есть наши данные сопоставимы в среднем с общемировым распределением, при этом, конечно, существуют различия популяционных частот. Также наши данные сопоставимы с результатами недавнего исследования, по результатам которого гены GC *rs2282679* и VDR *rs2228570* не были связаны с более высоким риском тяжелого течения COVID-19 у взрослых [11]. Также мы проанализировали ассоциацию тяжести перенесенной COVID-19 инфекции с уровнем витамина D в плазме крови. Из 72 исследуемых пациентов у 55 пациентов был известен уровень витамина D в сыворотке крови до перенесенной COVID-19 инфекции. У 43 человек витамин D содержался в адекватной концентрации (≥ 30 нг/мл (≥ 75 нмоль/л), из них:

Сорок пациентов (93%) перенесли COVID-19 в легкой форме, либо не перенесли данное заболевание при среднем уровне витамина D $38,56 \pm 1,28$ нг/мл. Три пациента (7%) перенесли COVID-19

Таблица 1.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1544410 гена VDR в исследуемых группах: Table 1.

The frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 of the VDR gene in the studied groups:

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел(%))			Частота встречаемости аллеля (чел(%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, (Exact test), p
	C/C	C/T	T/T	C	T	
Группа № 1	21 (35,6)	24 (40,7)	14 (23,7)	66 (55,9)	52 (44,1)	p=0,18
Группа № 2	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)	14 (53,8)	12 (46,2)	p=0,39

Таблица 2.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2228570 гена VDR в исследуемых группах: Table 2.

The frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs2228570 of the VDR gene in the studied groups:

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел(%))			Частота встречаемости аллеля (чел(%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, (Exact test), p
	A/A	A/G	G/G	A	G	
Группа № 1	11 (20,6)	30 (41,2)	18 (38,2)	52 (44,1)	66 (55,9)	p=0,8
Группа № 2	3 (23,1)	7 (53,8)	3 (23,1)	13(50)	13 (44,1)	p=0,78

Таблица 3.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3829251 гена NADSYN1 в исследуемых группах: Table 3.

The frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs3829251 of the NADSYN1 gene in the studied groups:

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел(%))			Частота встречаемости аллеля (чел(%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, (Exact test), p
	G/G	G/A	A/A	A	G	
Группа № 1	39 (66,1)	17 (28,8)	3 (5,1)	23 (19,5)	95 (80,5)	p=0,52
Группа № 2	9 (69,2)	3 (23,1)	1 (7,7)	5 (19,2)	21(80,8)	p=0,36

Таблица 4.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2282679 гена GC в исследуемых группах: Table 4.

The frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs2282679 of the GC gene in the studied groups:

Группы	Частота встречаемости генотипов (чел(%))			Частота встречаемости аллеля (чел(%))		Соответствие закону Харди-Вайнберга, (Exact test), p
	T/T	T/G	G/G	G	T	
Группа № 1	28 (45,5%)	25 (42,4%)	6 (10,1%)	37 (31,5%)	81 (68,5%)	p=0,90
Группа № 2	5 (38,5%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	15 (46,9%)	17(53,1%)	p=0,49

в среднетяжелой форме, средний уровень витамина D $42,14 \pm 10,93$ нг/мл, точный критерий Фишера: $p=0,00874$ (при $p<0,05$), коэффициент сопряженности Пирсона = 0,376 – сила связи средняя.

В ряде исследований было доказано, что более высокие концентрации витамина D в сыворотке крови связаны со сниженным риском и тяжестью течения COVID-19 инфекции [12]. Многие исследования подтвердили, что витамин D активирует иммунные клетки для производства иммунных пептидов и белков, например, таких как кателицидины и дефензины, обладающие широким противомикробным и противовирусным спектром действия [13]. У 12 человек наблюдалась недостаточность уровня витамина D (≥ 20 и <30 нг/мл (≥ 50 и <75 нмоль/л), из них: 7 пациентов (58%) перенесли COVID-19 в легкой форме, либо не перенесли данное заболевание, средний уровень

витамина D $23,79 \pm 1,62$ нг/мл. Пять пациентов (42%) перенесли COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, средний уровень витамина D $26,8 \pm 1,23$ нг/мл.

Витамин D также играет роль регулятора иммунитета, подавляя адаптивные иммунные ответы в клетках респираторного эпителия во время вирусных инфекций. Это проявляется преимущественно через подавление пролиферации Т-клеток и, как следствие, переход от Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) к Т-хелперам 2-го типа (Th2). Можно утверждать, что снижение пролиферации Th1 приводит к более низким уровням провоспалительных цитокинов и приобретенным иммунным ответам, а это может быть контрпродуктивным для создания успешного иммунного ответа против вирусов [14]. Также витамин D не только снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, но и увеличи-

чивает экспрессию противовоспалительных цитокинов [15].

Некоторые авторы также постулируют, что витамин D может подавлять рецепторы ACE-2 и, таким образом, может оказывать защитное действие

при COVID-19 [16, 17]. Соответственно, на основе проведенного нами исследования можно подтвердить, что выявлена ассоциативная связь уровня витамина D в плазме крови с тяжестью течения перенесенной COVID-19 инфекции.

Выводы

1. Выявлена ассоциативная связь уровня витамина D в плазме крови с тяжестью течения перенесенной COVID-19 инфекции.
2. На изученной популяции пациентов не выявлено ассоциативной связи генотипов исследуемых генов с тяжестью перенесенной COVID-19 инфекцией.

Источник финансирования.

Исследование поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121031300045–2 «Фундаментальные основы здоровьесбережения»

Funding source.

The study was supported within the framework of the state task of the ICBFM SB RAS No. 121031300045–2 “Fundamentals of health saving”

Литература | References

1. Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020;16(9): e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874.
 2. Bilezikian J.P., Bikle D., Hewison M. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5): R133-R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
 3. Gou X., Pan L., Tang F., Gao H., Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(35): e12179. doi: 10.1097/MD.00000000000012179.
 4. Zdreghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C., Bush A., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27(1). doi: 10.1002/rmv.1909.
 5. Ayelign B., Workneh M., Molla M.D., Dessie G. Role Of Vitamin-D Supplementation In TB/HIV Co-Infected Patients. *Infect Drug Resist.* 2020; 10(13):111–118. doi: 10.2147/IDR.S228336.
 6. Falak S., Aftab L., Saeed M., Islam A. Prevalence of Vitamin-D deficiency is related to severity of liver damage in Hepatitis-C patients. *Pak J Med Sci.* 2020;36(3):445–450. doi: 10.12669/pjms.36.3.1490.
 7. Narooie-Nejad M., Moossavi M., Torkamanzehi A., Moghtaderi A. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene Variations with Multiple Sclerosis in South East Iranian Population. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 427519. doi: 10.1155/2015/427519
 8. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Steroid Biochemistry And Molecular Biology.* 2010; (121):471–7. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.073
 9. Cai C. Treating vitamin D deficiency and insufficiency in chronic neck and back pain and muscle spasm: a case series. *The Permanente journal.* 2019;(23):18–241. doi: 10.7812/TPP/18/241.
 10. Sainsbury J.P., Trajtman A., Stalker A.T., Embil J.M., Keynan Y. Vitamin D binding protein polymorphism protects against development of blastomycosis. *J Mycol Med.* 2014 Dec;24(4):328–31. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.06.051.
 11. Arboleda J.F., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D Supplementation: A Potential Approach for Coronavirus/ COVID-19 Therapeutics? *Front Immunol.* 2020;11:1523. doi: 10.3389/fimmu.2020.01523.
 12. Mercola J., Grant W.B., Wagner C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients.* 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
 13. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Demaret J. Vitamin D and Tuberculosis. *Vitamin D.* 4th edn eBook ISBN: 9780128099667, Hardcover ISBN:9780128099650, Imprint Academic Press, 2017; 915–935.
 14. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55: 96–108.
 15. Kotur N., Skakic A., Klaassen K., et al. Association of Vitamin D, Zinc and Selenium Related Genetic Variants With COVID-19 Disease Severity. *Front Nutr.* 2021;8:689419. doi: 10.3389/fnut.2021.689419.
 16. Ajabshir S., Asif A., Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephrothol.* 2014;3:41–3. doi: 10.12860/jnp.2014.09.
 17. Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. Genetic markers of vitamin D metabolism and approaches to hypovitaminosis correction in adults. *Siberian Medical Review.* 2018;(6):5–11. doi: 10.20333/2500136–2018–6–5–11.
- Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. Генетические маркеры метаболизма витамина D и подходы к коррекции гиповитаминоза у взрослых. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; 6 (114): 5–11. doi: 10.20333/2500136–2018–6–5–11.