

© А. И. Козлов^{1,2},
Г. Г. Вершубская^{1,2},
Ю. А. Атеева², П. Опп³,
Л. Лакомб³

¹ Институт и музей антропологии,
Московский государственный
университет, Россия;

² Пермский государственный гума-
нитарно-педагогический универ-
ситет, Россия;

³ Университет Манитобы, Винни-
пег, Канада

✿ Изучалась ассоциация
полиморфизмов гена
рецептора витамина D (*VDR*)
с концентрацией 25-ОНD₃ в крови,
длиной (ДТ), массой (МТ) и
составом тела у коми. Генотип
FF ассоциирован с большей МТ
($p = 0,002$), но меньшей массой
костной ткани (МКТ, $p = 0,06$), по
сравнению с Ff. Носители генотипа
ВВ меньше по ДТ, чем имеющие
Вв-генотип; индивиды с bb
вариантом отстают от генотипа
Вв по МКТ ($p = 0,025$).
Различий в содержании
25-ОНD₃ не выявлено.
Результаты соответствуют
данным, полученным в популяциях
Северо-Западной Европы, но не
в группах европеоидов субтропиков
и тропиков или представителей
других рас.

✿ **Ключевые слова:** *VDR*;
FokI; *BsmI*; *Apal*; *TaqI*;
25-гидроксивитамин D₃;
25-ОНD₃; длина тела;
масса тела; состав тела; жировая
ткань; костная ткань; мышечная
ткань.

Поступила в редакцию 21.10.2012
Принята к публикации 12.02.2013

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В ГРУППЕ ЭТНИЧЕСКИХ КОМИ

ВВЕДЕНИЕ

Широко распространено мнение о том, что дефицит витамина D характерен для «жителей северных регионов» (Gordon et al., 2004; Hodkinson et al., 1973; McKenna, 1992; Preece et al., 1975). Проблема, однако, в том, что понятие «северности» уточняется редко; между тем, оно принципиально важно. Установлено, что в коже жителей регионов, лежащих севернее 35 °СШ, витамин D с ноября по март практически не синтезируется (Holick, 2004; Webb et al., 1988). Поскольку 35-я параллель — это широта Северной Африки, к «северу» в этом контексте следует отнести всю территорию Европы, и тем более России. Таким образом, исследования D-витаминного статуса населения нашей страны и механизмов регуляции минерального обмена в кости (в том числе на генетическом уровне), актуальны уже в силу географической локализации российских популяций.

Важным достижением последних десятилетий стала разработка методов, позволяющих оценить концентрацию в сыворотке крови транспортной формы витамина — 25-гидроксивитамина D₃ (25-ОНD₃). Исследования содержания 25-ОНD₃ у представителей различных популяций многочисленны. Это открывает возможности для мета-анализа, обобщения данных многих работ, и анализа влияния на витаминный статус группы большого количества факторов — географических, экологических, социально-экономических, медико-антропологических.

К сожалению, информация относительно витаминного статуса различных групп населения России скудна. Исследования в достаточных по объёму выборках проведены только в группах населения Средней полосы РФ (Михайлов и др., 2005; Смирнова и др., 2010; Ших, Сычёв, 2007) и Карелии (Viskari et al., 2006), а также среди ненцев Ненецкого АО (Блажеевич и др., 1983), коми и русских Уральского региона (Козлов и др., 2011, 2012; Потолицына и др., 2010; Vakhtyarova et al., 2007). Но даже эти данные в сочетании с информацией, полученной при обширных исследованиях в Европе и Северной Америке, позволяют сделать вывод о том, что D-витаминный статус популяций определяется не собственно географической локализацией (т. е. низкой или высокой широтностью), а комплексом факторов (Holvik et al., 2008; Lips et al., 2001, 2006). Следует учитывать уровень УФ-облучения в диапазоне 280–315 нм (эритемная радиация), сезонные изменения инсоляции, тип питания и вклад локальных пищевых ресурсов, определяемые климатом и традициями особенности ношения одежды, повседневный уровень физических нагрузок и т. п.

Вопрос о D-витаминном статусе и потребностях в кальцифероле коренного населения высокоширотных популяций особенно сложен. С одной стороны, имеется целый ряд указаний на пониженное, по «европейским» нормативам, содержание 25ОНD₃ в сыворотке крови индейцев субарктических регионов Канады и инуитов (эскимосов) Канады и Гренландии (Hayek et al., 2010; Lebrun et al., 1993; Weiler et al., 2006) и жителей северных районов Республики Коми (Потолицына и др., 2010). С другой стороны, всё больше данных свидетельствует о том, что у придерживающихся традиционного образа жизни и питания северян концентрация 25ОНD₃ выше, чем у перешедших к жизни в посёлках и городах (Блажеевич и др., 1983; Козлов, Атеева,

2011; Rejnmark et al., 2004). Несомненно, что значительную роль в данном случае играет состав традиционной пищи с высоким содержанием витамина D в мясе и жире рыб, морских млекопитающих и северного оленя (Козлов, Атеева, 2011; Björn, Wang, 2000). Однако следует обратить внимание и на возможную роль антропологических (в том числе расово и экологически обусловленных) характеристик, которые могут включать разную чувствительность тканей к кальциферолу (Frost, 2012), и на популяционную специфику генетических детерминант D-витаминового обмена.

В связывании активной формы витамина участвует внутриклеточный рецептор, кодируемый геном локуса рецептора витамина D (*VDR*). По соответствующим сайтам распознавания эндонуклеаз (рестриктаз) выделяют его аллели, среди которых наибольший интерес в плане влияния на усвоение кальция и метаболизм костной ткани представляют *FokI* (rs10735810), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) и *TaqAI* (rs731236) (Uitterlinden et al., 2004). Их связь с особенностями роста и развития костной ткани выявлена у представителей европеоидной, негроидной и монголоидной расовых групп (Cooper, Umbach, 1996; d'Alesio et al., 2005; Fang, 2005; Ji et al., 2010; Minamitani et al., 1998; Morrison et al., 1994; Sainz et al., 1997; Tao et al., 1998; Vupputuri et al., 2006; Zmuda et al., 1997).

Обнаружение ассоциации между генотипами *FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqAI* и развитием костной ткани естественным образом вызвало поиск связей и с другими антропометрическими характеристиками. Однако свести полученные данные в единую картину не удаётся. Одно из первых исследований, выполненное на материалах выборки 7–12-летних девочек мексиканок, не выявило значимых различий между представительницами разных генотипов *VDR* по длине и массе тела, массо-ростовым соотношениям (индексу массы тела — ИМТ) и площади поверхности тела (Sainz et al., 1997). С другой стороны, появились сообщения о различиях в длине тела у носителей аллелей *BsmI* (Arabi et al., 2009; Fang et al., 2007; Viitanen et al., 1996) и *TaqAI* (Ozaydin et al., 2010; Remes et al., 2005) в различных европейских (в том числе финских), арабской и турецкой выборках, а также о наличии слабых связей между значениями ИМТ и аллелями *FokI* и *TaqAI* у индусов (Vupputuri et al., 2006). Ф. Суарез с соавторами (Suarez et al., 1997) привели данные об ассоциированных с генотипом *BsmI* различиях в темпах роста у мальчиков французов на протяжении двух первых лет жизни (в выборке девочек различия не значимы).

Несовпадение результатов этих (и многих других) исследований можно объяснять по-разному. Одна из причин — влияние на экспрессию гена *VDR* этно-расовых и средовых факторов. Косвенным подтверждением этому служат различия в массе костной ткани между европеоидами и негроидами США с одинаковым генотипом *VDR* (Nelson et al., 2000).

Мы решили рассматривать ассоциации между полиморфизмом гена *VDR* и соматологическими признаками только в европеоидных группах, чтобы нивелировать возможное влияние расовой компоненты. К сожалению, несмотря на обширную в целом библиографию, удалось обнаружить лишь несколько публикаций относительно интересующих нас корреляций у жителей Северной Европы.

В этой статье мы приводим данные о частотах аллелей гена *VDR* в выборке этнических коми и анализируем связь генотипов *FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqAI* с биохимическими (содержание 25-ОНD3 в сыворотке крови) и соматологическими характеристиками коми (зырян), как представителей одной из групп населения северных регионов Европейской части Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал — данные, собранные в ноябре 2008 года. Обследованы школьники старших классов 13–17 лет ($M = 15,0$, $SD = 1,2$ года; $n = 47$) и студенты 18–23 лет ($M = 21$, $SD = 1,4$ года; $n = 48$) населённых пунктов Республики Коми, расположенных на 61–62°СШ. Общая выборка включила 95 этнических коми. Далее мы обозначаем школьников как подростков, а студентов — как взрослых.

Программа исследования включала проведение антропометрических исследований и забор крови для анализа витаминного статуса (на основании содержания 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови) и полиморфизма гена *VDR*.

Обследования проводились по согласованию с отделами образования соответствующих регионов в рамках ежегодных медицинских осмотров учащихся. Сбор материала проводили после получения информированного согласия детей, родителей и/или администраций школ на использование полученных данных в научных целях. План и организация исследования одобрены Комитетами по этике Пермского государственного педагогического университета и Университета Манитобы.

Забор крови производился утром натощак из локтевой вены в вакутайнеры «Bekton Dickinson BP» (Англия). Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Образцы сывороток крови хранили при -20 °С до выполнения анализа.

Концентрация в сыворотке крови транспортной формы витамина D (25-гидроксивитамина D₃, далее 25-ОНD3) определялась методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы «Immunodiagnostic Systems Ltd» (США).

Геномную ДНК выделяли из собранных на фильтровальную бумагу образцов цельной крови с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN). ПЦР-амплификацию аллелей гена *VDR* *BsmI* (T/C), *ApaI* (G/T), *TaqAI* (C/T) и *FokI* (T/C) проводили согласно опубликованным протоколам (Sainz et al., 1997;

Таблица 1

Соматологические характеристики обследованных возрастно-половых групп коми

Пол	Мужской				Женский			
	13–17 лет; n = 22		18–23 лет; n = 14		13–17 лет; n = 23		18–23 лет; n = 33	
Признак	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Возраст; объём выборки								
Масса тела (кг)	53,12	8,105	68,69	5,632	52,25	5,537	54,67	6,010
Длина тела (мм)	1657,6	63,72	1730,6	58,11	1599,2	69,16	1616,0	53,23
ИМТ (МТ/ДТ ²)	19,3	2,14	22,9	1,70	20,5	2,28	20,9	2,20
Жировая ткань (% МТ)	12,38	2,534	12,44	3,209	21,95	3,232	22,75	3,732
Мышечная ткань (% МТ)	42,73	2,807	45,04	1,904	39,47	1,530	40,69	2,182
Костная ткань (% МТ)	20,15	1,538	16,58	1,303	16,48	1,630	15,53	1,151

Selvaraj et al., 2004). При отсутствии сайта рестрикции *BsmI* в обоих аллелях, генотип обозначали как BB, при наличии сайта рестрикции в обоих аллелях — bb, у гетерозигот — Bb. Для остальных сайтов приняты аналогичные обозначения: *ApaI* G/T далее приводятся как A/a, *TaqI* C/T как T/t, *FokI* T/C — как F/f. Фрагменты подвергали электрофорезу в 10%-м полиакриламидном геле; визуализацию проводили при ультрафиолетовом освещении с применением систем KODAK Gel Logic 200 Imaging System и KODAK 1D Image Analysis Software. Генотипирование проводилось по 95 образцам, но не во всех из них удалось определить тип по всем рассматриваемым сайтам.

Антропометрические измерения проводили в утренние часы по унифицированной методике (Бунак, 1941). Толщину кожно-жировых складок измеряли калипером с постоянным давлением 10 г/мм² под лопаткой, над трицепсом, бицепсом, на животе, груди (только у юношей), предплечье, бедре и голени. На основании данных антропометрии, по методике Й. Матейки определяли содержание в организме жировой, мышечной и костной тканей (Matiegka, 1921).

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ}/(\text{ДТ})^2,$$

где МТ — масса тела в кг, ДТ — длина тела, в м.

У подростков верхней границей нормальных значений принят ИМТ = 25, у взрослых — ИМТ = 30 (Frisancho, 1990). Индивиды с превышением данных показателей при исследовании ассоциаций между антропометрическими, биохимическими и генетическими признаками в выборки не включались, чтобы избежать влияния возможных гормональных отклонений, связанных с ожирением. Анализ связи между признаками проведён в группе численностью 91 человек.

Показатели длины и массы тела, ИМТ, значений мышечной, жировой и костной составляющих массы тела и содержания 25-ОНД3 в сыворотке крови были выражены в Z-баллах, то есть подвергнуты преобразованию вида: $Z = (P - M)/SD$, где Z — стандартизованное значение, P — исходное значение, M — среднее арифметическое по группе, в которой производится стандартизация, SD — стандартное отклонение по группе, в которой производится стандартизация. Такое преобразование отражает количество стандартных отклонений, на которое индивидуальное значение отстоит от среднего по группе. Это позволяет исключить влияние признака принадлежности к половой и возрастной группе и дает возможность увеличить объем анализируемой выборки. После проведения стандартизации все значения были объединены. Сравнение подгрупп с разными генотипами по перечисленным показателям проводилось с использованием непараметрического теста Краскала—Уоллиса. Статистическая обработка производилась с применением программы Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соматологические характеристики представителей обследованных возрастно-половых групп представлены в таблице 1. Проведенный ранее анализ показал, что тотальные размеры тела и значения ИМТ современных коми близки к характеристикам русского населения региона, а показатели физического развития школьников-коми отвечают российским и международным (по критериям Всемирной организации здравоохранения) нормативам (Козлов и др., 2009; Frisancho, 1990).

Предварительные исследования не выявили межполовых различий в содержании 25-ОНД3 (Козлов и др., 2011, 2012), поэтому в данной публикации приводятся характеристики подвыборок, разделённых по возрастным

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов *VDR* в выборке коми

<i>FokI</i> (rs10735810)			<i>BsmI</i> (rs1544410)*			<i>ApaI</i> (rs7975232)			<i>TaqAI</i> (rs731236)		
Аллель	N	%	Аллель	N	%	Аллель	N	%	Аллель	N	%
F	101	53,2	B	68	36,6	A	94	49,5	T	138	73,4
f	89	46,8	b	118	63,4	a	96	50,5	t	50	26,6
FF	24	25,3	BB	19	20,4	AA	21	22,1	TT	52	55,3
Ff	53	55,8	Bb	30	32,3	Aa	52	54,7	Tt	34	36,2
ff	18	18,9	bb	44	47,3	aa	22	23,2	tt	8	8,5

* не отвечает равновесию Харди–Вайнберга ($X = 8,6$; $p = 0,003$; $df = 1$)

группам, но не по полу. Средние значения концентрации 25-ОНД3 у подростков ($M = 37,9$, $SD = 12,2$ нмоль/л, $n = 44$) достоверно ниже, чем у взрослых ($M = 47,7$, $SD = 12,0$ нмоль/л, $n = 52$; $p < 0,001$). В обеих возрастных группах среднее содержание 25-ОНД3 в сыворотке крови не достигает значений 50 нмоль/л, обычно принимаемых за нижнюю границу рекомендованного уровня содержания витамина D (Frost, 2012; Holick 2007; Roth et al., 2005).

Частоты аллелей *FokI*, *BsmI*, *ApaI* и *TaqAI* и генотипов *VDR* в обследованной выборке приведены в таблице 2.

Выявлено 9 гаплотипов, различающихся аллелями сайтов *BsmI*, *ApaI* и *TaqAI*. С наибольшей частотой (25 % выборки) представлен вариант BAT-bat, почти так же

часто встречаются гаплотипы bAT-baT и baT-baT (22,8 % в обоих случаях). Реже встречаются варианты BAT-BAT и BAT-baT (соответственно 7,6 и 6,5 %); однократно обнаружены гаплотипы BAT-BAT, bAT-baT и bat-bat.

Соматологические и биохимические показатели подгрупп, различающихся по генотипу *VDR* (в виде Z-баллов, полученных в результате стандартизации) приведены на рисунках 1, 2.

Значимых различий в содержании 25-ОНД3 в сыворотке крови представителей рассмотренных генотипов и гаплотипов не выявлено. Различия в соматологических показателях носителей различных генотипов *ApaI* и *TaqAI* также ниже принятого уровня достоверности ($p > 0,05$). Поэтому далее мы рассмотрим только специфику соматологических характеристик по носительству генотипов *FokI* и *BsmI*.

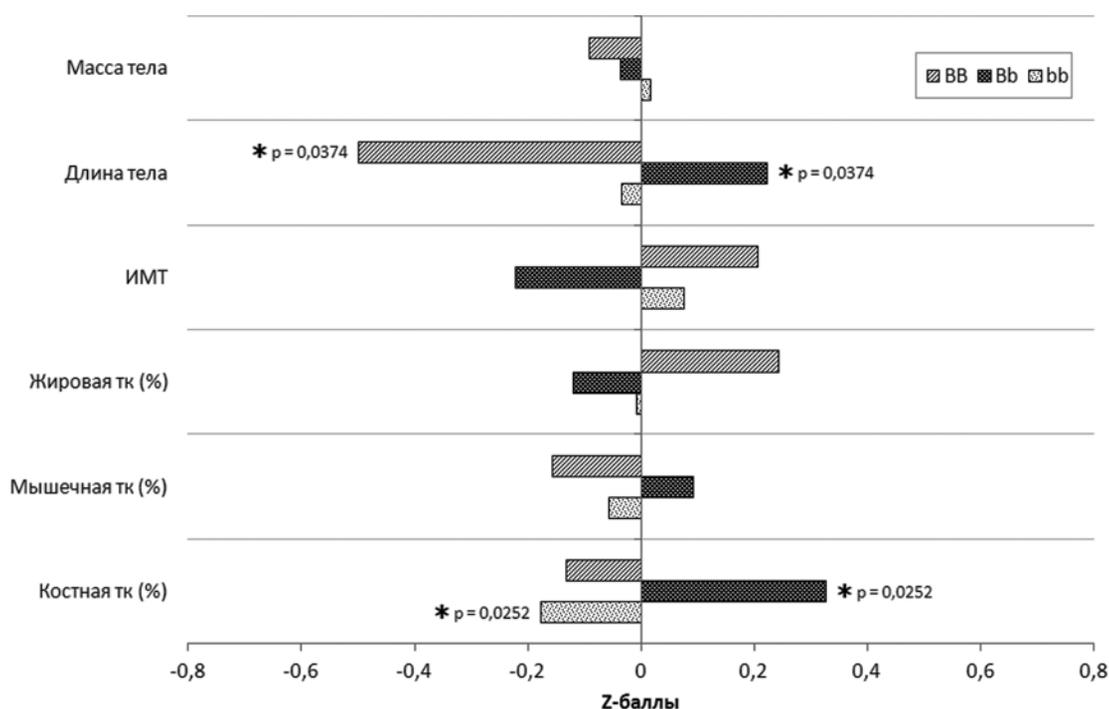


Рис. 1. Стандартизованные соматологические и биохимические показатели подгрупп, различающихся по генотипу *FokI* (rs10735810). Для каждого соматологического показателя звездочкой (*) отмечены значения, достоверно отличающиеся друг от друга. Указана значимость различий (p-value)

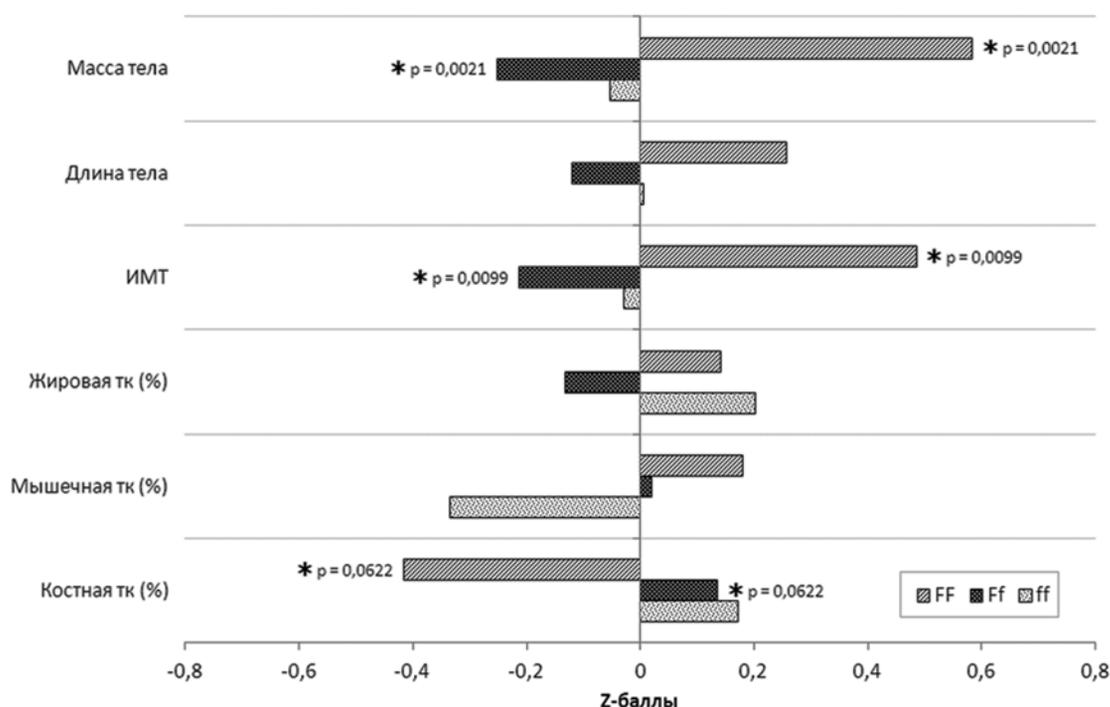


Рис. 2. Стандартизованные соматологические и биохимические показатели подгрупп, различающихся по генотипу *BsmI* (rs1544410). Для каждого соматологического показателя звездочкой (*) отмечены значения, достоверно отличающиеся друг от друга. Указана значимость различий (p-value)

Носители генотипа FF-*FokI* отличаются от Ff значительно большей массой тела ($p = 0,002$), так что, даже несмотря на некоторое превосходство над Ff и в росте, монозиготы FF имеют более высокий массо-ростовой показатель — ИМТ ($p < 0,01$). Отличия FF-*FokI* от носителей аллеля f в содержании жировой и мышечной тканей незначимы, тогда как вклад костной ткани в общую массу тела у гетерозигот Ff больше, чем у монозигот FF (различия достоверны на уровне $p = 0,06$).

Индивиды с гомозиготным генотипом BB-*BsmI* имеют достоверно меньшую длину тела по сравнению с носителями варианта Bb ($p = 0,037$). Однако средние значения Z-баллов массы тела у носителей всех генотипов *BsmI* очень близки, и различия в росте оказываются не столь значительными, чтобы между подгруппами проявились различия в массо-ростовых индексах. По относительно-му (к массе тела) содержанию костной ткани носители генотипа bb-*BsmI* значимо отстают от гетерозигот Bb ($p = 0,025$). Различия в содержании жировой и мышечной тканей у носителей разных генотипов незначимы.

Своеобразие соматологических характеристик представителей различных гаплотипов сайтов *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* выявлено только по длине тела. Носители варианта VAT-baT достоверно превосходят индивидов с VAT-Bat (значения Z-баллов для длины тела соответственно $Z1 = -0,586$ $Z2 = +0,862$; $p < 0,01$), но обе подгруппы малочисленны ($n1 = 6$, $n2 = 9$). Средняя длина тела носителей гаплотипа VAT-BAT также относительно мала ($Z3 = -0,204$, $n3 = 7$; $p > 0,05$ при сравнении с подгруп-

пами VAT-baT и VAT-Bat). Длина тела носителей остальных гаплотипов практически совпадает со средней для всей выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание витамина D (25-OHD3) в сыворотке крови коми (зырян) южных районов Республики Коми следует расценить как низкое (Козлов и др., 2011, 2012). Хотя все обследованные проживают в одном географическом регионе, а забор образцов для анализов проводился в одно время года, содержание 25-OHD3 достоверно различается у представителей возрастных групп ($p < 0,001$). Меньшая концентрация 25-OHD3 у подростков сравнительно со взрослыми отвечает результатам других исследователей (Holick, 2007). Также соответствует материалам публикаций и отсутствие в нашей выборке ассоциаций между полиморфизмом гена *VDR* и содержанием 25-OHD3 в сыворотке крови (Bezerra et al., 2008; Hible et al., 2010).

По частотам аллелей *FokI* и *BsmI* обследованная выборка не отличается от русского населения Москвы (Мякоткин и др., 2011; Тагиева и др., 2005). Можно заключить, что распределение аллелей гена *VDR* в выборке коми (зырян) укладывается в «европеоидный» спектр изменчивости. Соответственно, далее мы сравниваем полученные результаты только с материалами европеоидных выборок, обследованных на территории Европы, чтобы исключить возможное влияние расовой специ-

фики в монголоидных и негроидных, а также этнические и расово смешанных (метисных) группах населения США, Канады, Бразилии, Индии.

Обследованные нами носители генотипа FF-*FokI* отличаются от индивидов с наличием аллеля *f* большей массой тела при меньшем содержании костной ткани и относительно большей (по отношению к массе) длине тела. Значимы отличия от гетерозигот Ff по массе тела и ИМТ ($p < 0,01$), по относительному содержанию костной ткани ($p = 0,06$). Это значит, что у FF масса тела нарастает относительно длины за счёт мышечной и жировой тканей, но не костной, тогда как у Ff вклад массы скелета по сравнению с другими компонентами состава тела значительнее.

Мы не расцениваем пониженное содержание костной ткани у FF в нашей выборке как противоречие данным о повышенных темпах резорбции костной ткани у русских и французских женщин с ff-*FokI* по сравнению с FF (Мякоткин и др., 2011; Eccleshall et al., 1998). Указанные исследования выполнены в выборках женщин старших возрастных групп, тогда как мы обследовали молодых индивидов, находящихся в периоде ростового спурта и следующей за ним стабилизации размеров тела. Поэтому рассматривать обнаруженные различия следует в контексте возрастной и, возможно, экологической специфики влияния генотипа *VDR* на метаболизм костной ткани.

Индивиды с генотипом Bb-*BsmI* в нашей выборке отличаются большей длиной тела и более высоким развитием костной ткани по сравнению с носителями вариантов BB и bb соответственно (в обоих случаях $p < 0,05$). Это свидетельствует о меньшем вкладе костной ткани у гомозигот в общую массу тела и согласуется с наблюдениями, согласно которым в шведской выборке суммарная масса костной и мышечной тканей (так называемая обезжиренная, или «тощая» масса тела — lean body mass) у носителей генотипа Bb проявляет тенденцию к превышению значений у гомозигот, тогда как жировой компонент у BB-*BsmI* выше, чем у bb (Grundberg et al., 2004). И наши данные, и материалы E. Grundberg et al. (2004) косвенно подтверждают заключение о снижении эффективности абсорбции кальция носителями генотипа BB-*BsmI* по сравнению с bb (Dawson-Hughes et al., 1995; Ferrara et al., 2002).

Выявленные нами различия в длине тела ($Bb > bb > BB$) отвечают результатам исследований в выборке этнических французов (Suarez et al., 1997), хотя у голландцев распределение подгрупп по длине тела иное: $BB > Bb > bb$ (Fang et al., 2007).

Упомянем в этом контексте различия в длине тела обследованных нами индивидов с разными гаплотипами (BAT-baT > BAT-Bat; $p < 0,01$). Как мы подчёркивали, подгруппы малочисленны, поэтому нельзя исключить, что в данном случае проявляется не специфика гаплотипов, а зиготность по *BsmI*. На это указывает относитель-

ная близость носителей гаплотипов BAT-Bat и BAT-Bat (и те, и другие характеризуются сравнительно малой длиной тела) в противоположность самым высоким из обследованных BAT-baT. Объединение BAT-Bat + BAT-Bat в одну подгруппу ($n = 13$) и сравнение ее с BAT-baT ($n = 9$) показало значимость различий по длине тела ($p < 0,05$). Таким образом, нельзя исключить ассоциацию высокого роста с генотипом Bb-*BsmI*, а не со специфической гаплотипа.

В выборке этнических французов масса тела и ИМТ у носителей генотипа bb-*BsmI* больше, чем у носителей аллеля B в гомо- и гетерозиготном вариантах (Ye et al., 2001). В нашем исследовании соотношение показателей такое же, хотя различия не достигают статистической достоверности.

Данные относительно ассоциации размеров тела и генотипа *TagaI* у европеоидов противоречивы. Евроамериканские и турецкие девочки 7–15 лет с генотипом TT-*TagaI* отличаются от tt большими значениями длины и массы тела (Ozaydin et al., 2010; Tao et al., 1998), тогда как финские мужчины среднего возраста с генотипами Tt и tt, напротив, превосходят в длине тела носителей варианта TT (Remes et al., 2005). В нашей выборке, как и в обследованной группе англичан (Todhunter et al., 2005) значимых соматологических различий у носителей различных вариантов *TagaI* не выявлено.

Отсутствие значимых различий соматологических характеристик у носителей различных генотипов *ApaI* в нашей выборке соответствует данным Тодхантера с авторами (Todhunter et al., 2005).

Итак, в обследованной нами выборке коренного населения северных регионов Европейской России ассоциация аллельных вариантов гена *VDR* с длиной тела (ростом) выявлена только с полиморфизмом *BsmI* ($p = 0,037$). Различия в массе и индексе массы тела (ИМТ) между подгруппами, сформированными по генотипу *FokI* статистически достоверны. Содержание костной ткани (в процентах от массы тела) значимо различается у носителей различных аллельных вариантов *FokI* и *BsmI*.

Полученные данные соответствуют или не противоречат результатам исследований, проведённых в популяциях Северо-Западной Европы (Франция, Швеция, Голландия), тогда как специфика соматологических характеристик носителей различных вариантов генотипа *VDR*, описанная в выборках представителей неевропеоидных расовых групп или у европеоидов, проживающих в субтропических и тропических регионах, на нашем материале не проявляется. В частности, мы не обнаружили большей длины тела у гетерозигот Ff-*FokI* по сравнению с гомозиготами, описанной в выборках японских девушек-подростков и молодых женщин (Minamitani et al., 1998). В нашей выборке носители генотипа ff-*FokI* характеризуются средними значениями индекса массы тела ($Z = -0,03$), тогда как

среди индусов и жителей Южной Италии они отличаются малыми значениями ИМТ (Ferraга et al., 2002; Vurputuri et al., 2006).

В ходе проведённого исследования получены первые на российском материале данные об ассоциации генотипов *FokI* и *BsmI* и соматологических характеристик. Результаты подтверждают гипотезу о том, что специфика генотипа *VDR* может детерминировать различия в чувствительности костной ткани к средовым воздействиям даже в популяциях, относящихся к одной расовой группе, но обитающих в различных в экологическом плане регионах. Для столь северной и полиэтничной страны, как Российская Федерация, важной задачей является накопление информации об особенностях тканевого (в особенности костного) метаболизма и его генетической регуляции в группах, различающихся по происхождению, условиям проживания, питанию, специфике роста и развития.

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке грантов РФФИ 10–04–96005–р-урал (А.К.), ПГГПУ-ПСР 026–Ф (А.К., Г.В., Ю.А.), National Sanitarium Association (П.О., Л.Л.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Блажеевич Н.В., Спиричев В.Б., Переверзева О.Г. и др., 1983. Особенности кальций-фосфорного обмена и обеспеченности витамином D в условиях Крайнего Севера // *Вопр. питания*. № 1. С. 17–22.
2. Бунак В.В. Антропометрия. М.: Учпедгиз, 1941. 367 с.
3. Козлов А.И., Атеева Ю.А., 2011. Витамин D и особенности питания различных групп коми // *Вестн. Моск. ун-та, сер. XXIII Антропология*. № 4. С. 25–34.
4. Козлов А.И., Атеева Ю.А., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г., 2012. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ // *Педиатрия*. № 1. С. 144–148.
5. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лисицын Д.В. и др., 2009. Пермские и волжские финны: медицинская антропология в экологической перспективе. Пермь: ПГПУ, ИЛ «АрктАн-С». 160 с.
6. Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И., 2005. Частота дефицита витамина D среди подростков московской выборки // *Научно-практ. ревматол.* № 1. С. 85–90.
7. Мякоткин В.А., Крылов М.Ю., Пусева И.А. и др., 2011. Молекулярно-генетическое тестирование предрасположенности к остеопорозу у женщин в менопаузе в Москве // *Научно-практ. ревматол.* № 2. С. 15–20.
8. Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р., Орр П., Козлов А.И., 2010. Обеспеченность витамином D коренных жителей европейского Севера России // *Вопросы питания*. Т. 79. № 4. С. 63–66.
9. Смирнова Г.Е., Витебская А.В., Шмаков Н.А., 2010. Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита // *Consilium medicum (Педиатрия)*. № 3. С. 7–12.
10. Тагиева А.Н., Сметник В.П., Сухих Г.Т. и др., 2005. Изучение роли генов рецептора витамина D (*VDR*), α -рецептора эстрогенов (*ESR α*) и α -1-цепи коллагена 1-го типа (*COL1A1*) в заболеваемости остеопорозом у женщин в постменопаузе // *Мед. генетика*. Т. 4. № 2. С. 90–95.
11. Шух Е.В., Сычев Д.А., 2007. Фармакогенетические аспекты профилактики рахитоподобных заболеваний у детей // *Русс. мед. ж.* Т. 15, № 6. С. 474–476.
12. Arabi A., Zahed L., Mahfoud Z. et al., 2009. Vitamin D receptor gene polymorphisms modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls // *Bone*. Vol. 45. N 6. P. 1091–1097.
13. Bakhtiyarova S., Lesnyak O., Kyznesova N. et al., 2004. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia // *Osteoporosis Intern.* Vol. 17. N 3. P. 441–446.
14. Bezerra F.F., Cabello G.M.K., Mendoca L.M.C., Donangelo C.M., 2008. Bone mass and milk calcium concentration are associated with vitamin D receptor gene polymorphisms in adolescent mothers // *J. Nutr.* N 138. P. 277–281.
15. Bjorn L. O., Wang T., 2000. Vitamin D in an ecological context // *Int. J. Circumpolar Health*. Vol. 59. N 1. P. 26–32.
16. Cooper G.S., Umbach D.M., 1996. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis // *J. Bone Mineral Res.* Vol. 11. N 12. P. 1841–1849.
17. d'Alesio A., Garabedian M., Sabatier J.P. et al., 2005. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 14. N 22. P. 3539–3548.
18. Dawson-Hughes B., Harris S., Finneran S., 1995. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 80. P. 3657–3661.
19. Eccleshall T.R., Garner P., Gross C. et al., 1998. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women: the OFELY study // *J. Bone Mineral Res.* Vol. 13. N 1. P. 31–35.
20. Fang Y., 2005. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone. Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. 205 pp.
21. Fang Y., van Meurs J.B., Rivadeneira F. et al., 2007. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with

- body height and bone size // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 92. N 4. P. 1491–1501.
22. Ferrara M., Matarese S.M.R., Francese M. et al., 2002. Effect of VDR polymorphisms on growth and bone mineral density in homozygous beta thalassaemia // *Brit. J. Haematol.* N 117. P. 436–440.
 23. Frisancho A.R., 1990. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. The University of Michigan Press, Ann Arbor. 189 pp.
 24. Frost P., 2012. Vitamin D deficiency among northern Native Peoples: a real or apparent problem? // *Int. J. Circumpolar Health.* Vol. 71. Available at: <http://www.circumpolarhealthjournal.net/index.php/ijch/article/view/18001>. Date accessed: 06 Oct. 2012.
 25. Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A. et al., 2004. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* Vol. 158. N 6. P. 531–537.
 26. Grundberg E., Brandstrom H., Ribom E.L. et al., 2004. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women // *Eur. J. Endocrinol.* N 150. P. 323–328.
 27. Hayek J.E., Egeland G., Weiler H., 2010. Vitamin D status of Inuit preschoolers reflects season and vitamin D intake // *J. Nutr.* Vol. 140. N 10. P. 1839–1845.
 28. Hibler E.A., Jurutka P.W., Egan J.B. et al., 2010. Association between polymorphic variation in VDR and RXRA and circulating levels of vitamin D metabolites // *J. Ster. Biochem. Molec. Biol.* Vol. 121. N 1–2. P. 438–441.
 29. Hodkinson H.M., Stanton B.R., Round P., Morgan C., 1973. Sunlight, vitamin D, and osteomalacia in the elderly // *Lancet.* N 1. P. 910–912.
 30. Holick M.F., 2004. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 80. P. 1678S–1688S.
 31. Holick M.F., 2007. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* Vol. 357. P. 266–281.
 32. Holvik K., Brunvand L., Brustad M., Meyer H.E., 2008. Vitamin D status in the Norwegian population // *Solar Radiation and Human Health* / Ed. E. Bjertness. Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters. P. 216–228.
 33. Ji G.-R., Yao M., Sun C.-Y. et al., 2010. BsmI, TaqI, ApaI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: A meta-analysis // *Bone.* Vol. 47. N 3. P. 681–686.
 34. Lebrun J.B., Moffatt M.E., Mundy R.J. et al., 1993. Vitamin D deficiency in a Manitoba community // *Can. J. Public Health.* Vol. 84. N 6. P. 394–396.
 35. Lips P., Duong T., Oleksik A. et al., 2001. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. N 3. P. 1212–1221.
 36. Matiegka J., 1921. The testing of physical efficiency // *Am. J. Phys. Anthropol.* Vol. 4. N 3. P. 223–233.
 37. McKenna M.J., 1992. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly // *Am. J. Med.* Vol. 93. N 1. P. 69–77.
 38. Minamitani K., Takahashi Y., Minagawa M. et al., 1998. Difference in height associated with a translation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene // *Pediatric Res.* Vol. 44. P. 628–632.
 39. Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. et al., 1994. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Nature.* Vol. 367. N 6460. P. 284–287.
 40. Nelson D.A., Vande Vord P.J., Wooley P.H., 2000. Polymorphism in the vitamin D receptor gene and bone mass in African-American and white mothers and children: a preliminary report // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 59. N 8. P. 626–630.
 41. Ozaydin E., Dayangac-Erden D., Erdem-Yurter H. et al., 2010. The relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone density, osteocalcin level and growth in adolescents // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* Vol. 23. N 5. P. 491–496.
 42. Preece M.A., Tomlinson S., Sibot C.A., Pietrek J. et al., 1975. Studies of vitamin D deficiency in man // *Q. J. Med.* Vol. 44. P. 575–580.
 43. Rejnmark L., Jørgensen M.E., Pedersen M.B. et al., 2004. Vitamin D insufficiency in Greenlanders on a westernized fare: ethnic differences in calcitropic hormones between Greenlanders and Danes // *Calcif. Tissue Int.* Vol. 74. N 3. P. 255–263.
 44. Remes T., Vaisanen S.B., Mahonen A. et al., 2005. Bone mineral density, body height, and vitamin D receptor gene polymorphism in middle-aged men // *Ann. Med.* Vol. 37. N 5. P. 383–92.
 45. Roth D.E., Martz P., Yeo R. et al., 2005. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? // *Can. J. Public Health.* Vol. 96. N 6. P. 443–449.
 46. Sainz J., Van Tornout J.M., Loro M.L. et al., 1997. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent // *N. Engl. J. Med.* Vol. 337. N 2. P. 77–82.
 47. Selvaraj P., Chandra G., Jawahar M.S. et al., 2004. Regulatory role of vitamin D receptor gene variants of Bsm I, Apa I, Taq I, and Fok I polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis // *J. Clin. Immunol.* Vol. 24. N 5. P. 523–32.
 48. Suarez F., Zeghoud F., Rossignol C. et al., 1997. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and sex-dependent growth during the first two years of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 82. N 9. P. 2966–2970.

49. *Tao C., Yu T., Garnett S.* et al., 1998. Vitamin D receptor alleles predict growth and bone density in girls // *Arch. Dis. Child.* Vol. 79. P. 488–494.
50. *Todhunter C.E., Sutherland-Craggs A., Bartram S.A.* et al., 2005. Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease // *Gut* Vol. 54. P. 1579–1584.
51. *Uitterlinden A. G., Fang Y., van Meurs J.B.J.* et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review // *Gene.* Vol. 338. P. 143–156.
52. *Viitanen A.-M., Kärkkäinen M., Laitinen K.* et al. Common polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with variation of peak bone mass in young Finns // *Calcif. Tiss. Intern.* Vol. 59. N 4. P. 231–234.
53. *Viskari H., Kondrashova A., Koskela P.* et al., 2006. Circulating vitamin D concentrations in two neighboring populations with markedly different incidence of type I diabetes // *Diabetes Care.* Vol. 29. N 6. P. 1458–1459.
54. *Vupputuri M.R., Goswami R., Gupta N.* et al., 2006. Prevalence and functional significance of 25-hydroxyvitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphisms in Asian Indians // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 83. N 6. 1411–1419.
55. *Webb A.R., Kline L., Holick M.F.*, 1988. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 67. P. 373–378.
56. *Weiler H.A., Leslie W.D., Krahn J.* et al., 2007. Canadian Aboriginal women have a higher prevalence of vitamin D deficiency than non-Aboriginal women despite similar dietary vitamin D intakes // *J. Nutr.* Vol. 137. N 2. P. 461–465.
57. *Ye W.-Z., Reis A.F., Dubois-Laforge D.* et al., 2001. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset // *Eur. J. Endocrinol.* Vol. 145. P. 181–186.
58. *Zmuda J.M., Cauley J.A., Danielson M.E.* et al., 1997. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and rates of bone loss in older African-American women // *J. Bone Mineral Res.* Vol. 12. N 9. P. 1446–1452.

ASSOCIATION OF VITAMIN D RECEPTOR GENE WITH ANTHROPOMETRIC MEASURES IN KOMI ETHNIC GROUP

Kozlov A.I., Vershubsky G.G., Ateeva Yu.A., Orr P., Larcombe L.

✿ **SUMMARY:** The relationship between vitamin D receptor gene (*VDR*) variants with serum 25-OHD₃ concentration, body height (BH), body weight (BW), and body composition were examined in Komi ethnic group. The FF genotype associates with higher BW ($p=0.002$), and lower bone mass (BM, $p=0.06$) in comparison with the Ff subjects. The BB carriers are shorter than those with Bb genotype ($p=0.037$); BM is lower among having bb than Bb variants ($p=0.025$). There were no differences in 25-OHD₃ content revealed. The results are consistent with the data obtained in populations from North-Western Europe, but not in tropical and subtropical Caucasians, or in non-Caucasian groups.

✿ **KEY WORDS:** *VDR; FokI; BsmI; Apal; TaqI*; 25-hydroxyvitamin D₃; 25-OHD₃; body height; body mass; body composition; fat tissue; bone tissue; muscle tissue.

✿ Информация об авторах

Козлов Андрей Игоревич — д.б.н., старший научный сотрудник. Лаборатория антропоэкологии. НИИ и музей антропологии Московского государственного университета. 125009, Москва, Моховая ул., д. 11, стр. 1. E-mail: dr.kozlov@gmail.com.

Вершубская Галина Григорьевна — инженер. Лаборатория антропогенеза. НИИ и музей антропологии Московского государственного университета. 125009, Москва, Моховая ул., д. 11, стр. 1. E-mail: galina.ver@gmail.com.

Атеева Юлия Александровна — аспирант. Кафедра анатомии, физиологии и медицины. Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет. 614990, Пермь, Сибирская ул., д. 24. E-mail: Ateewa@yandex.ru.

Орр Памела — врач. Отдел внутренних болезней. Университет Манитобы. Виннипег, Канада. E-mail: porr@hsc.mb.ca.

Лакомб Линда — ассистент. Отдел внутренних болезней. Университет Манитобы. Виннипег, Канада. E-mail: linda.larcombe@gmail.com.

Kozlov Andrey Igorevich — Ph.D., Senior Scientist. Laboratory of Anthropoecology. Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University. 125009, Moscow, Mokhovaya St., 11, bld. 1. Russia. E-mail: dr.kozlov@gmail.com.

Vershubskaya Galina Grigoryevna — engineer. Laboratory of Anthropogenesis. Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University. 125009, Moscow, Mokhovaya St., 11, bld. 1. Russia. E-mail: galina.ver@gmail.com.

Ateyeva Yuliya Aleksandrovna — Ph.D. student. Chair of Anatomy, Physiology, and Medicine. Perm State Humanitarian-Pedagogical University. 614990, Perm, Sibirskaya St., 24. Russia. E-mail: Ateewa@yandex.ru.

Orr Pamela — Dr. Department of Internal Medicine. University of Manitoba. 745 Bannatyne Ave Winnipeg Manitoba R3E 0J9 Canada. E-mail: porr@hsc.mb.ca.

Larcombe Linda — Ph.D. Assistant Professor. Department of Internal Medicine. University of Manitoba. 745 Bannatyne Ave Winnipeg Manitoba R3E 0J9 Canada. E-mail: linda.larcombe@gmail.com.