

ОЦІНКА ЧАСТОТИ ГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ, ЯКІ АСОЦІЙОВАНІ З РІВНЕМ ВІТАМІНУ D ТА ОСТЕОПОРОЗОМ В НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ*

Щубелка Х. М.^{1,2}, Волфсбергер В. В.¹, Олексик О. Т.², Олексик Т. Х.^{1,2}

¹ Оклендський університет, м. Рочестер, Мічиган, США;

² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна
kshchubelka@oakland.edu

Циркулюючий рівень вітаміну D (за метаболітом 25(OH)D) залежить як від генетичних факторів, так і від факторів навколишнього середовища. Успадковуваність циркулюючих рівнів вітаміну D кількісно визначалася в кількох близнюкових дослідженнях і коливається від менш ніж 20% до вище ніж 85% [1, 2]. Перші масштабні GWAS-мета-аналізи [3, 4] з великою кількістю осіб європейського походження підтвердили асоціацію трьох однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) з циркулюючим рівнем вітаміну D в таких генах: *GC* (референтний код ОНП локуса: *rs2282679*), *DHCR7/NADSYN1* (ОНП: *rs12785878*) та *CYP2R1* (ОНП: *rs10741657*). Додатково, мета-GWAS консорціуму SUNLIGHT показав асоціацію з алелями локуса *CYP24A1* (ОНП: *rs17216707*). В 2018 році SUNLIGHT відкрив асоціацію ще двох нових алелей з рівнем вітаміну D у гені *SEC23A* (Sec23 го-

молог А, компонент поверхневого протейнового комплексу II, ОНП: *rs8018720*) та гені *AMDHD1* (аміногідролазо-вмісний домен I, ОНП: *rs10745742*) [5]. Важливо також зауважити, що вперше було виявлено варіанти в генах, прямо не пов'язаних з метаболізмом вітаміну D. За науковими даними, мутації в цих двох генах спричиняють краніо-лентикуюло-сутуральну дисплазію – хворобу з мальформаціями лицевого черепа та скелету в зв'язку з порушеною секрецією колагену [6].

Дані повногеномного секвенування, яке вивчало низькочастотні та рідкісні варіанти, виявило новий ОНП в гені *CYP2R1* (частота альтернативного алеля 2,5%, ОНП: *rs117913124*). Ефект даного алеля є в чотири рази вищим за попередньо визначені варіанти, а також незалежним від них. Особи, гетерозиготні за даним алелем, мають вищий ризик дефіциту вітаміну D в 2,2 рази,

* Роботу виконано в межах дисертаційного дослідження на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Взаємозв'язок цукрового діабету, остеопорозу та вітаміну D в клінічному, епідеміологічному та генетичному аспекті».

Установою, що фінансує дослідження, є МОН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 27.10.2021.

а також в 1,4 рази вищий ризик розвитку розсіяного склерозу [7]. Вищеописані генетичні варіанти дають підставу розцінювати фенотип рівня вітаміну D в організмі людини як ознаку з олігогенним впливом.

Враховуючи публікацію першої публічно доступної бази даних повногеномного секвенування населення різних регіонів

України [8], в даній статті ми вирішили зосередитися на вивченні саме частоти алелей асоційованих з циркулюючим рівнем вітаміну D та остеопорозу в даній когорті українців, а також порівнянні частот цих варіантів зі особами західно- та північноєвропейського походження [9].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Файли з первинними публічно доступними геномними даними [8] були анотовані за допомогою програмного забезпечення ANNOVAR і SNPEff з використанням рефе-

рентної бази даних людського геному версії hg38. Для подальшого аналізу та порівняння нами було створено пул однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), тобто геномних

Таблиця 1

Список однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП), включених в аналіз, і порівняння в українській популяції

№	Референтний код ОНП	Референтна алель/альтернативний алель	Хромосома	Ген	Геномна позиція	Посилання на джерело
<i>ОНП, асоційовані з рівнем вітаміну D</i>						
1	<i>rs2282679</i>	A\C	4	<i>GC</i>	71742666	(3) (4) (10)
2	<i>rs4855</i>	C\A	4	<i>GC</i>	71752606	
3	<i>rs10033936</i>	A\G	4	<i>GC</i>	71877757	
4	<i>rs3755967</i>	C\T	4	<i>GC</i>	71743681	
5	<i>rs17467825</i>	A\G	4	<i>GC</i>	71739800	
6	<i>rs12639968</i>	C\T	4	<i>GC</i>	71847155	
7	<i>rs1155563</i>	T\C	4	<i>GC</i>	71777771	
8	<i>rs12785878</i>	G\T	11	<i>NADSYN1</i>	71456403	(4)
9	<i>rs10741657</i>	A\G	11	<i>CYP2R1</i>	14893332	
10	<i>rs17216707</i>	T\C	20	<i>CYP24A1</i>	54115823	(4)
11	<i>rs8018720</i>	G\C	14	<i>SEC23A</i>	39086981	(5)
12	<i>rs10745742</i>	C\T	12	<i>AMDHD1</i>	95964751	
13	<i>rs117913124</i>	G\A	11	<i>CYP2R1</i>	14879385	(7)
14	<i>rs7041</i>	A\C	71752617	<i>GC</i>	71752617	(11)
<i>ОНП, асоційовані з рівнем мінеральної щільності кісток</i>						
15	<i>rs1544410</i>	C\T	12	<i>VDR</i>	47846052	(12)
16	<i>rs731236</i>	A\G	12	<i>VDR</i>	47844974	(13)
17	<i>rs4516035</i>	T\C	12	<i>VDR</i>	47906043	(14)
18	<i>rs4988321</i>	G\A	11	<i>LRP5</i>	68406721	(Falcón-Ramirez et al. 2013)
19	<i>rs2306862</i>	C\T	11	<i>LRP5</i>	68410042	(16)
21	<i>rs1801197</i>	T\C	7	<i>CALCR</i>	93426441	(18)
20	<i>rs3736228</i>	C\T	11	<i>LRP5</i>	68433827	(17)
22	<i>rs140121121</i>	T\A	X	<i>PLS3</i>	115629281	(19)

Таблиця порівняння частот вибраних одонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) у популяції українців та представників СЕУ

№	ОНП	Частота мінорного алеля в українців	Частота мінорного алеля в СЕУ	P-рівень значущості	Відношення шансів (OR)
<i>ОНП асоційовані з рівнем вітаміну D</i>					
1	rs2282679	0,3505	0, 2465	0,0028*	1,64
2	rs4855	0,3505	0, 2475	0,0028*	1,64
3	rs10033936	0,3196	0,2435	0,0269*	1,45
4	rs3755967	0,3505	0,2475	0,0028*	1,64
5	rs17467825	0,3505	0,2485	0,0037*	1,62
6	rs12639968	0,2474	0,166	0,0084*	1,64
7	rs1155563	0,3299	0,2435	0,0132*	1,52
8	rs12785878	0,7008	0,6598	0,2431	0,82
9	rs10741657	0,6193	0,6134	0,8745	0,97
10	rs17216707	0,1392	0,2266	0,0049*	0,55
11	rs8018720	0,8711	0,827	0,1486	1,41
12	rs10745742	0,3402	0,4185	0,0418*	0,71
13	rs117913124	0,0051	0,0239	0,1122	0,20
14	rs7041	0,5464	0,5835	0,3502	0,85
<i>ОНП асоційовані з мінеральною щільністю кісток</i>					
15	rs1544410	0,3969	0,4036	0,87	0,97
16	rs731236	0,3969	0,3996	1	0,98
17	rs4516035	0,433	0,42--25	0,8155	1,04
18	rs4988321	0,0515	0,0408	0,4486	1,27
19	rs2306862	0,1649	0,1521	0,6693	1,10
20	rs3736228	0,1495	0,1342	0,5752	1,13
21	rs1801197	0,232	0,3052	0,0428*	0,68
22	rs140121121	0,0309	0,0222	0,4048	1,43

Примітка:

* рівень значущості $p < 0,05$.

варіантів, для яких асоціація з мінеральною щільністю кісткової тканини чи рівнем вітаміну D попередньо описана в літературі. Опис та літературні джерела для кожного з ОНП наведено у таблиці 1.

Порівняння частот алелей між популяціями проводилося за допомогою точного

тесту Фішера з використанням кількості алелей в двох досліджуваних популяціях і побудовою спряжених таблиць 2×2 . Алелі, різниця між якими відповідала статистично достовірному рівню значимості $p < 0,05$, вважалися такими, які достовірно відрізняються за частотою між популяціями.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для проведення порівняння частот даних алелей було вибрано популяцію СЕУ (резиденти штату Юта, США, західноєвропейського та північно-європейського по-

ходження [9]) яка є найбільшою, найкраще описаною та географічно наближеною до українців з описаних публічно доступних геномів. Частоти алелей, які суттєво

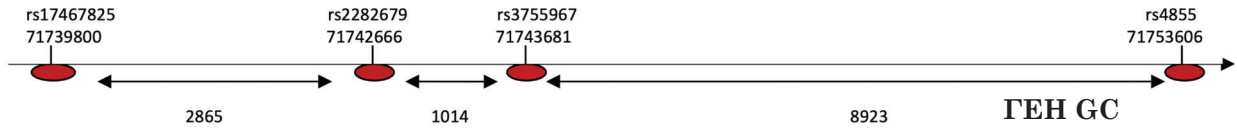


Рис. 1. Ділянка гена GC з ОНП, які передаються зчеплено.

відрізняється в двох досліджуваних популяціях, наведені в таблиці 2.

За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що генотипи українців нашої вибірки за ОНП *rs3755967*, *rs17467825*, *rs2282679* та *rs4855* повністю корелюють між собою ($r = 1$). Це означає, що вони знаходяться в стані повного зчеплення (передаються зчеплено), ділянка гена *GC* з даними ОНП схематично показана на рисунку 1.

Наші дані свідчать, що сім однонуклеотидних поліморфізмів, які знаходяться в гені *GC*, містять вищий відсоток патогенного алеля в українській популяції порівняно з популяцією CEU (табл. 2). Однонуклеотидні поліморфізми *rs2282679* та *rs4855*, що знаходяться в гені *GC* на хромосомі 4p12, в декількох дослідженнях [3, 4] були достовірно асоційовані з концентрацією вітаміну D у сироватці крові. Також, ми виявили, що ще 5 варіантів *rs10033936*, *rs3755967*, *rs17467825*, *rs12639968* та *rs1155563* гена *GC* суттєво відрізняються по частоті у популяції українців порівняно з популяцією Західної Європи (див. табл. 2).

В попередніх дослідженнях алелями, пов'язаними зі зниженням рівню вітаміну D, а отже, ймовірністю недостатності вітаміну D, є варіант C в *rs2282679* та алель A в *rs4855*. Носії двох таких алелів C *rs2282679* (генотип CC) мали нижчий рівень вітаміну D, ніж носії одного алеля, які, в свою чергу, мали нижчий рівень вітаміну D, ніж особи з генотипом AA за цим ОНП [3]. З наведеного вище аналізу ми бачимо, що в українців патологічні алелі C та A зустрі-

чаються імовірно в 1,64 рази частіше порівняно з популяцією європейців ($p = 0,0028$).

Цікаво, що *rs2282679* є синонімічною заміною, тобто не впливає на зміну амінокислоти, тоді як *rs4588* є несинонімічною мутацією в екзоні (екзон 12; амінокислота Thr змінюється на Lys у положенні 436). Тому, враховуючи високу кореляцію *rs2282679* та *rs4588* в дослідженнях ($r = 0,97$), *rs2282679* може бути просто міткою для *rs4588*, що в свою чергу може бути варіантом, який спричиняє вплив на концентрацію 25(OH)D. Цю імовірність підтримує ряд досліджень кандидатних генів. Середні рівні вітаміну D в залежності від генотипу даного алеля наведені в таблиці 3.

Щодо інших алелей, описаних як такі, що пов'язані з рівнем вітаміну D, то нами виявлено, що мінорний алель *rs17216707* зустрічається майже наполовину рідше (OR = 0,55) в українській популяції порівняно з популяцією CEU, а *rs10745742* — у 0,71 рідше (див. табл. 2).

ОНП *rs17216707* знаходиться в гені *CYP24A1*, який кодує фермент 24-гідроксилазу. Цей фермент розщеплює активну форму вітаміну D-1,25-дигідроксивітамін D₃ або кальцитріол, до неактивної форми, тобто біоінактивує його. Фермент також розщеплює 25-гідроксивітамін D, який є формою вітаміну D, що циркулює в організмі. Понад 20 мутацій гена *CYP24A1* викликають ідіопатичну дитячу гіперкальціємію, що характеризується симптомами гіперкальціємії та гіперкальциурії, а також нефрокальцинозом в зв'язку з підви-

Таблиця 3

Концентрація вітаміну 25(OH)D в когортах Framingham Heart study та British 1958 birth cohort в залежності від генотипу *rs2282679* [3]

Дослідження	Домінантні гомозиготи AA	Гетерозиготи AC	Рецесивні гомозиготи CC
Framingham Heart study	33,04 нг/мл	29,92 нг/мл	25,84 нг/мл
British 1958 birth cohort	24,76 нг/мл	22,8 нг/мл	21,12 нг/мл

щеним циркулюючим рівнем 24-гідролази [20].

Ще один статистично відмінний між популяціями українців та європейців ОНП *rs10745742* знаходиться в гені *AMDHD1* (амідогідролазовмісний домен 1). Цей ген кодує фермент, що бере участь у катаболічному шляху гістидину, лізину, феніланіну, тирозину, проліну та триптофану. Встановлено, що мутації в *AMDHD1* асоціюються з атипичною ліпоматозною пухлиною, раком сполучної тканини, що нагадує жирові клітини [21].

rs1801197 (Leu447Pro) знаходиться в гені *CALCR* – гені кальцитонінового рецептора, і належить до підродино семи трансмемб-

раних рецепторів, спряжених з G-білком. Кодований білок бере участь у підтримці гомеостазу кальцію та в регулюванні остеобласт-опосередкованої резорбції кістки [22]. Поліморфізми в цьому гені були пов'язані з варіаціями мінеральної щільності кісток і початком остеопорозу. Альтернативний сплайсинг призводить до формування декількох варіантів продукту гена. В українській популяції мінорний алель зустрічається у 0,68 разів рідше, є суперечливі наукові дані про зв'язок цього алеля з остеопорозом [23, 24]. Проте, було показано, що генотип ТТ асоційований з 13 разів вищим ризиком нефролітазу у чоловіків [25].

ВИСНОВКИ

Статистичний аналіз частот геномних варіантів, що асоційовані з рівнем вітаміну D чи остеопорозом в українській популяції, показав, що серед включених в аналіз 22 однонуклеотидних поліморфізмів 10 статистично достовірно відрізняються за частотою в популяції українців порівняно з популяцією CEU (особи західно- та північно-європейського походження штату Юта, дані яких публічно доступні з проекту «1000 геномів»). Сім з цих однонуклеотидних поліморфізмів знаходяться в гені *GC*, частота їх мінорного шкідливого алеля в українській популяції більша порівняно з популяцією CEU. Мінорний алель для ОНП *rs2282679*, *rs4855*, *rs3755967* зустрічається

в українців у 1,64 рази частіше, а *rs17467825* — в 1,62 рази порівняно з популяцією CEU. Ці 4 ОНП повністю корелюють один з одним, що означає знаходження в одній групі зчеплення гену, і їх успадкування повністю залежно один від одного у всіх крім 1 особи даної когорти. Дана група зчеплення займає щонайменше 12802 нуклеотида гена *GC*. Лише один ОНП *rs1801197*, асоційований з мінеральним обміном та мінеральною щільністю кісткової тканини, відрізнявся за частотою в популяції українців порівняно з популяцією CEU. В українській популяції мінорний алель цього поліморфізму зустрічається у 0,68 разів рідше.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hunter D, De Lange M, Snieder H, et al. *J Bone Miner Res* 2001;16(2): 371-378. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.2.371>
- Karohl C, Su S, Kumari M, et al. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(6): 1393-1398. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.30176>
- Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. *Lancet* 2010; 376(9736): 180-188. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60588-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60588-0)
- Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, et al. *Hum Mol Genet* 2010;19(13): 2739-2745. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq155>
- Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, et al. *Nat Commun* 2018;9(1): 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02662-2>
- Boyadjiev SA, Fromme JC, Ben J, et al. *Nat Genet* 2006; 38(10): 1192-1197. <https://doi.org/10.1038/ng18>
- Manousaki D, Dudding T, Haworth S, et al. *Am J Hum Genet* 2017;101(2): 227-238. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.014>
- Oleksyk TK, Wolfsberger WW, Weber AM, et al. *Gigascience* 2021;10(1): g1aa159. <https://doi.org/10.1093/gigascience/g1aa159>
- Auton A, Brooks LD, Durbin RM, et al. *Nature* 2015; 526: 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Lasky-Su J, Lange N, Brehm JM, et al. *Hum Genet* 2012;131(9): 1495-1505. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1185-z>
- Ganz AB, Park H, Malysheva O V, Caudill MA. *FASEB J* 2018;32(4): 2012-2020. <https://doi.org/10.1096/fj.2017.00992R>
- Jia F, Sun R-F, Li Q-H, et al. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013;17(1): 30-34. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0267>

13. Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, et al. *Mol Biol Rep* 2012;39(5): 6243-6250. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1444-z>
14. Esterle L, Jehan F, Sabatier J-P, Garabedian M. *J Bone Miner Res* 2009;24(8): 1389-1397. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090301>
15. Falcón-Ramirez E, Casas-Avila L, Cerda-Flores RM, et al. *Mol Biol Rep* 2013;40(3): 2705-2710. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2357-6>
16. Kitjaroenthom A, Hananantachai H, Phonrat B, et al. *J Negat Results Biomed* 2016;15(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12952-016-0059-7>
17. van Meurs JBJ, Trikalinos TA, Ralston SH, et al. *JAMA* 2008;299(11): 1277-1290. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1277>
18. Tranah GJ, Taylor BC, Lui L-Y, et al. *Calcif Tissue Int* 2008;83(3): 155-166. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9165-y>
19. van Dijk FS, Zillikens MC, Micha D, et al. *N Engl J Med* 2013;369(16): 1529-1536. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308223>
20. St-Arnaud R, Jones G. *Vitamin D, Fourth Edition* 2018: 81-95. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-05921-4>
21. Myung JK, Jeong JB, Han D, et al. *Pathol Oncol Res* 2011;17(2): 415-420. <https://doi.org/10.1007/s12253-010-9322-2>
22. Purdue BW, Tilakaratne N, Sexton PM. *Recept Channels* 2002;8(3-4): 243-255.
23. Tural S, Kara N, Alayli G, Tomak L. *Gene* 2013;515(1): 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.041>
24. Dehghan M, Pourahmad-Jaktaji R, Farzaneh Z. *Acta Inform Medica* 2016;24(4): 239. <https://doi.org/10.5455/aim.2016.24.239-243>
25. Mitra P, Guha M, Ghosh S, et al. *Gene* 2017;622: 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.033>

ОЦІНКА ЧАСТОТИ ГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ, ЯКІ АСОЦІЙОВАНІ З РІВНЕМ ВІТАМІНУ D ТА ОСТЕОПОРОЗОМ В НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Щубелка Х. М.^{1,2}, Волфсбергер В. В.¹, Олексик О. Т.², Олексик Т. Х.^{1,2}

¹ Оклендський університет, м. Рочестер, Мічиган, США;

² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна
kshchubelka@oakland.edu

Циркулюючий рівень вітаміну D та ризик розвитку остеопорозу мають значну успадкованість. Однонуклеотидні поліморфізми (ОНП) в генах *GC*, *DHCR7/NADSYN1*, *CYP2R1*, *CYP24A1*, та *SEC23A* показали значну асоціацію з цими станами в попередніх дослідженнях методом повногеномного скринінгу асоціацій (GWAS). **Мета:** вивчення частоти алелей, асоційованих з циркулюючим рівнем вітаміну D та остеопорозу в когорті українців, а також порівнянні частот цих варіантів зі особами західно- та північноєвропейського походження.

Матеріали та методи. Вивчено частоти геномних варіантів, асоційованих з рівнем вітаміну D та остеопорозом в когорті 97 українців на основі даних геномів, отриманих методом повногеномного секвенування (WGS), а також порівняння їх частот зі збірною популяцією європейців (CEU) проекту «1000 геномів» (особи західно- та північно-європейського походження). Файли з первинними публічно доступними геномними даними українців були анотовані за допомогою програмного забезпечення ANNOVAR і SNPEff з використанням референтної бази даних людського геному версії hg38. Порівняння частот алелей між популяціями проводилося за допомогою точного тесту Фішера з використанням кількості алелей в двох досліджуваних популяціях і побудовою спряжених таблиць 2×2.

Результати. Встановлено, що з 22 однонуклеотидних поліморфізмів, включених в аналіз, 10, а саме *rs2282679*; *rs4855*; *rs10033936*; *rs3755967*; *rs17467825*; *rs12639968*; *rs1155563*; *rs17216707*; *rs10745742*; *rs180119*, статистично достовірно відрізняються за частотою в популяції українців порівняно з популяцією CEU. За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що генотипи українців нашої вибірки за ОНП *rs3755967*, *rs17467825*, *rs2282679* та *rs4855* повністю корелюють між собою ($r = 1$), що означає, що вони знаходяться в стані повного зчеплення в українців даної когорти.

Висновок. Отримані результати можуть бути свідченням еволюційних та адаптаційних процесів в регуляції рівня вітаміну D та мінеральної щільності скелету в населення України і потребує подальшого вивчення в дослідженнях зв'язку цього фенотипу з генотипом.

Ключові слова: вітамін D, остеопороз, геном, однонуклеотидні поліморфізми.

ESTIMATION OF THE FREQUENCY OF GENETIC VARIANTS
ASSOCIATED WITH VITAMIN D LEVELS AND OSTEOPOROSIS
IN THE POPULATION OF UKRAINE

K. M. Shchubelka^{1,2}, W. W. Wolfsberger¹, O. T. Oleksyk², T. H. Oleksyk^{1,2}

¹ Oakland University, Rochester, Michigan, USA

² Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine
kshchubelka@oakland.edu

Circulating vitamin D levels and the risk of osteoporosis have significant inheritance. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *GC*, *DHCR7/NADSYN1*, *CYP2R1*, *CYP24A1*, and *SEC23A* genes have shown significant association with these conditions in previous genome-wide association studies (GWAS). **Objective:** to study the frequency of alleles associated with circulating levels of vitamin D and osteoporosis in the cohort of Ukrainians, as well as to compare the frequencies of these variants with individuals of Western and Northern European origin.

Materials and Methods. This paper presents the results of the study of the frequencies of genomic variants associated with vitamin D levels and osteoporosis in a cohort of 97 Ukrainians based on genome data obtained by whole genome sequencing (WGS), as well as comparing their frequencies with the combined European population (CEU) of the «1000 genomes» project (persons of Western and Northern European ancestry). Files with the primary publicly available genomic data of Ukrainians were annotated using ANNOVAR and SNPEff software using the reference database of the human genome version hg38. Comparison of allele frequencies between populations was performed using Fisher's exact test using the number of alleles in the two studied populations and the construction of conjugated 2×2 tables.

Results. It was found that of the 22 single nucleotide polymorphisms included in the analysis, 10, namely *rs2282679*; *rs4855*; *rs10033936*; *rs3755967*; *rs17467825*; *rs12639968*; *rs1155563*; *rs17216707*; *rs10745742*; *rs180119*, significantly differ in the Ukrainian cohort comparatively to CEU. Using correlation analysis, we also found that the genotypes of SNPs *rs3755967*, *rs17467825*, *rs2282679* and *rs4855* in Ukrainians are completely correlated with each other ($r = 1$), which means that they are in a state of complete linkage in Ukrainians of the given cohorts.

Conclusion. Such findings may be the evidence of evolutionary and adaptation processes in the regulation of vitamin D levels and bone mineral density in the population of Ukraine and requires further studies of phenotype-genotype relationship.

Key words: vitamin D, osteoporosis, genome, single nucleotide polymorphisms.