

В.В. Протас^{1*}, Г.П. Погосян¹, К.Г. Ли¹, М.П. Даниленко²

¹Карагандинский университет им. академика Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан;

²Университет имени Давида Бен-Гуриона, Негев, Израиль

*Автор для корреспонденции: akimasix@mail.ru

Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D

В статье представлена характеристика основных полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) и rs7975232 (ApaI). Описана роль гормонально-активной формы витамина D (1,25(OH)2D3, кальцитриол) как фактора транскрипции, регулирующего экспрессию генов в клетках-мишенях путем связывания с белком-рецептором витамина D. Отмечено иммуномодулирующее и опосредующее влияние рецепторов VDR на биологические функции организма человека. Дано описание гена рецептора витамина D, и указан его полиморфный характер. Проведен анализ четырех наиболее значимых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена VDR. Приведено подробное описание каждого полиморфизма, его геномной позиции, характера взаимодействия с другими полиморфизмами гена рецептора витамина D, а также его влияние на структуру и активность белка VDR. Представлен анализ аллельного состава указанных однонуклеотидных полиморфизмов по литературным источникам и специализированным базам данных SNP. Изучены частота встречаемости отдельных аллелей каждого полиморфизма, а также их влияние на предрасположенность и течение различных заболеваний. Показана необходимость проведения дальнейших исследований полиморфизмов гена VDR, их аллельного состава и распространенности, а также возможностей их потенциального использования в качестве генетических маркеров для таких актуальных, но мало изученных патологий, как COVID-19.

Ключевые слова: витамин D, рецептор витамина D (VDR), ген VDR, полиморфизмы гена VDR, rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI), rs7975232 (ApaI).

Введение

Витамин D был открыт и долгое время изучался как основной фактор фосфорно-кальциевого обмена, который участвует в формировании и нормальном функционировании костной ткани [1, 2]. Однако дальнейшие исследования показали, что в процессе метаболизма в печени и почках образуется гормонально-активная форма витамина D — 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25(OH)2D3, кальцитриол), роль и возможные эффекты которого гораздо шире [3].

1,25(OH)2D3 является плюрипотентным гормоном, обладающим иммуномодулирующими функциями [4, 5]. Свое эндокринное действие он реализует путем связывания с рецептором витамина D (vitamin D receptor, VDR), который принадлежит к суперсемейству факторов транскрипции, члены которого обладают уникальным свойством непосредственно активироваться небольшими липофильными соединениями [6–9]. Похожим образом функционируют стероидные рецепторы. Рецептор витамина D способен специфически взаимодействовать с 1,25-дигидроксивитамин D3, опосредовать его действие и продуцировать различные эффекты, влияющие на протекание биологических процессов в организме человека [4, 10, 11]. Также VDR функционирует как рецептор литохолевой и вторичной желчной кислоты [12].

Рецептор витамина D вместе 1 α -гидроксилазой, которая катализирует последнюю и ключевую стадию синтеза активного 1,25-дигидроксивитамин D3, экспрессируется практически во всех тканях организма [10]. По данным L. Fagerberg и соавт. (2014), проводивших анализ тканеспецифической экспрессии человека методом РНК-секвенирования 27 видов тканей, наибольшая активность VDR была выявлена в тканях тонкой, двенадцатиперстной и толстой кишки, почках, коже, легких и желудка. При этом в тканях мозга, поджелудочной железы, яичников и печени уровень экспрессии гена был минимален [13].

Известны два уровня регуляции рецептора витамина D: генный и негенный. В первом случае рецепторы находятся и функционируют в ядрах клеток-мишеней, во втором — в цитоплазматических мембранах [7, 8]. Реализуясь на генном уровне, VDR проявляет себя как лиганд-индуцибельный фактор транскрипции [12]. При этом 1,25(OH)2D3 и VDR образуют комплекс, в состав которого входят специфические ДНК-связывающие домены, которые должны быть общими с сайтом начала тран-

скрипции первичных генов-мишеней рецептора. Основной функцией данных последовательностей ДНК является контроль транскрипции определенных генов. В результате изменяется последовательность синтезируемой матричной РНК и, как следствие, происходит образование новых форм соответствующих белков, участвующих в регуляции физиологических реакций [4, 9, 14, 15].

Характеристика гена рецептора витамина D

Структура рецептора витамина D закодирована в гене VDR (другие возможные названия: NR1H1; PPP1R163). Ген VDR находится в хромосоме 12, локус 12q13.11 [8, 12, 16]. Количество экзонов в данном гене, по данным разных источников, варьируется от 9 до 11 [6, 17–20]. Другие авторы, такие как Tuogesmaki et al. (2014) указывают, что ген VDR состоит из восьми экзонов и шести альтернативно сплайсированных областей, которые расположены в генетически активных частях, содержащих промоторную область [9]. Однако, по данным NCBI (National Center for Biotechnology Information, Национальный центр биотехнологической информации США), количество кодирующих областей ДНК гена VDR составляет 12 (идентификатор гена: 7421, сборка GRCh38.p13 от 28.02.2019) [12].

Полное секвенирование человеческого генома показало, что многие гены являются полиморфными, т.е. в их интронах и экзонах могут выявляться однонуклеотидные замены пар оснований (*single nucleotide polymorphisms, SNPs, сипы*). По своей сути SNP являются точковыми мутациями, однако различия в терминологии обуславливаются их частотой встречаемости. Таким образом, мутация считается однонуклеотидным полиморфизмом, если встречается более чем у 1 % населения [21–23].

SNP могут оказывать существенное влияние на скорость и эффективность транскрипции, стабильность матричной РНК, количество и активность синтезируемого белка, а также, в целом, на уровень экспрессии гена [3, 4, 22]. В настоящее время SNP различных генов используют в качестве биологических маркеров при изучении генетических признаков. Также имеется множество исследований, целью которых является выявление зависимости предрасположенности к какому-либо заболеванию и тяжести его течения от наличия или отсутствия конкретных аллелей в полиморфных генах. Количество аллелей одного SNP может варьировать от двух до четырех, а общая встречаемость и преобладание конкретной аллели во многом зависят от этнической принадлежности исследуемой популяции [5, 8, 11, 22].

Существует несколько баз данных SNP, находящихся в открытом доступе. Среди них dbSNP, SNPedia, MirSNP и др. База dbSNP была разработана и поддерживается Национальным центром биотехнологической информации США (NCBI), она содержит обширную информацию не только о структуре и позиции определенных SNP, но и описывает их клиническое значение, историю, а также встречаемость отдельных аллелей данных полиморфизмов среди различных этнических групп [24, 25].

Ген рецептора витамина D является полиморфным. В более ранних исследованиях были представлены данные о наличии в нем более 470 однонуклеотидных полиморфизмов [17, 18, 21]. Наиболее изученными среди полиморфизмов гена VDR являются rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) и rs7975232 (ApaI). Второе название SNP обусловлено наличием или отсутствием в них сайтов рестрикции для соответствующих ферментов (FokI, TaqI, BsmI, ApaI) [4, 26, 27]. Существует множество исследований, посвященных выявлению связи данных полиморфизмов с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, рак, ревматоидный артрит, туберкулез, сахарный диабет, денге, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др. [1, 3–6, 17, 18, 28, 29].

Полиморфизм rs2228570 (FokI)

Полиморфизм rs2228570 (FokI) расположен в 5'-кодирующей области 2 экзона гена VDR [3, 11, 16]. Геномная позиция: chr12:47879112 [18, 30]. Данный SNP является единственным из четырех наиболее значимых SNP гена VDR, который изменяет структуру синтезируемого белка, т.е. является миссенс-мутацией. Кроме того, он не связан ни с одним из других полиморфизмов VDR [6, 18, 26].

В более ранних источниках можно встретить другое название данного полиморфизма — rs10735810 [18]. Однако, по данным NCBI (dbSNP), в период с 2006 по 2010 гг. в rs2228570 были объединены семь SNP, включая rs10735810 (рис. 1) [31].

Связанный ID	История обновлена (сборка)
rs117559231	16 августа 2010 г. (132)
rs17881966	11 марта 2006 г. (126)
rs8179174	23 мая 2008 г. (130)
rs10735810	23 мая 2008 г. (130)
rs57067622	23 мая 2008 г. (130)
rs56641119	27 мая 2008 г. (130)
rs52811041	21 сен.2007 г. (128)

Рисунок 1. Список полиморфизмов, объединенных в rs2228570 [31]

В литературных источниках полиморфизм rs2228570 преимущественно описывается как генетическая вариация замены нуклеотида Т в стартовом кодоне АТГ на аллель С. Таким образом, в гене VDR может находиться либо два стартовых кодона АТГ, разделенных шестью нуклеотидами, либо один новый сайт инициации АСГ. В результате экспрессии гена носителя аллели Т (АТГ) синтезируется белок, состоящий из 427 аминокислот, а в случае генотипа С (АСГ) данный белок будет включать на три аминокислоты меньше, т.е. 424 [3, 6, 11, 20, 32, 33]. При этом исследования показали, что короткий вариант белка VDR более активен и обладает повышенной транскрипционной активностью по сравнению с полноразмерным белком [3, 16, 26, 27, 33].

По данным dbSNP (сборка 155 от 9 апреля 2021 г.), полиморфизм rs2228570 может иметь четыре варианта аллелей, т.е. А, С, G и Т. При этом средняя частота встречаемости аллелей по агрегированным данным с выборкой 236272 образцов составляет G = 0,611257, A = 0,388743, T = 0,000000 (рис. 2) [34].

Показанное значение для аллели Т и отсутствие информации по аллели С говорят об их крайне редкой встречаемости по сравнению с А и G.

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	236272	A=0.388743	G=0.611257, T=0.000000
European	Sub	200152	A=0.387441	G=0.612559, T=0.000000
African	Sub	3690	A=0.2759	G=0.7241, T=0.0000
African Others	Sub	118	A=0.288	G=0.712, T=0.000
African American	Sub	3572	A=0.2755	G=0.7245, T=0.0000
Asian	Sub	6580	A=0.4384	G=0.5616, T=0.0000
East Asian	Sub	4716	A=0.4315	G=0.5685, T=0.0000
Other Asian	Sub	1864	A=0.4560	G=0.5440, T=0.0000
Latin American 1	Sub	782	A=0.292	G=0.708, T=0.000
Latin American 2	Sub	4862	A=0.4881	G=0.5119, T=0.0000
South Asian	Sub	240	A=0.250	G=0.750, T=0.000
Other	Sub	19966	A=0.38756	G=0.61244, T=0.00000

Рисунок 2. Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма rs2228570, по данным dbSNP [34]

Также среди ряда исследований, помимо описанного для rs2228570 генотипа С>Т, встречаются аллельные комбинации А>G, А>Т. В них рассматриваются либо общая распространенность аллелей данного SNP среди здорового населения, либо их связь с такими заболеваниями, как денге, бронхиальная астма, гепатит В, болезнь Паркинсона и туберкулез [4, 23, 29, 35–39]. Сводные данные приведены в таблице 1.

Анализ изучения аллельных комбинаций rs2228570 в научных публикациях [4, 23, 29, 35–39]

Варианты аллелей rs2228570	Авторы, год издания публикации
CC / CT / TT	Kresfelder et al. (2011), Alagarasu et al. (2012), Grzegorzewska et al. (2014), Bahrami et al. (2020)
AA / AG / GG	Osman et al. (2015), Shih-Wei Lee et al. (2016), Hua et al. (2020)
AA / AT / TT	Wang et al. (2019)

Таким образом, ввиду высокой генетической вариабельности, полиморфизм rs2228570 требует дальнейшего изучения распространенности всех его аллелей среди различных этнических групп, а также расширения его роли в качестве генетического маркера заболеваний [22, 29, 35–38].

Полиморфизмы rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) и rs7975232 (ApaI)

Полиморфизмы rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) и rs7975232 (ApaI) находятся в сильном неравновесном сцеплении друг с другом в 3'-нетранслируемой области гена VDR. Поэтому довольно часто встречается их общее объединенное название: полиморфизм 3' UTR (3' untranslated region, 3'-нетранслируемая область) [4, 26, 28, 33]. Данные генетические изменения не влияют на количество аминокислот или их последовательность в белке VDR, но участвуют в регуляции уровня экспрессии гена VDR посредством уменьшения или увеличения стабильности мРНК [3, 11, 16, 27].

rs731236 находится в 9 экзоне гена VDR (геномная позиция chr12: 47844974) [40, 41]. По данным NCBI, в период с 2002 по 2014 гг. в rs731236 были объединены шесть полиморфизмов: rs2228571, rs17777794, rs17880019, rs59730659, rs118037316 и rs386609145 [42]. Согласно данным некоторых авторов [4, 11, 20, 37], этот полиморфизм представляет собой замену аллелей T>C и приводит к молчащим мутациям в соответствующих кодонах. При этом dbSNP (сборка 155 от 9 апреля 2021 г.) характеризует rs731236 как трехаллельный полиморфизм (A, G, T) с преимущественной встречаемостью аллели A=0,61282, меньшей распространенностью G=0,38718 и T=0,000000 (количество образцов в выборке составляет 193424) [43].

Исследования аллелей A и G полиморфизма rs731236 также проводили Osman et al. (2015), S.W. Lee et al. (2016) и Y. Wang et al. (2019). Представлены данные о распространенности данных генетических вариаций среди здорового населения ОАЭ, а также их связь с восприимчивостью к туберкулезу [21, 38, 39].

Полиморфизмы rs1544410 и rs7975232 расположены в интроне 8 [11, 27]. Геномные позиции: chr12: 47846052 и chr12: 47845054 соответственно (рис. 3, 4) [44–46].

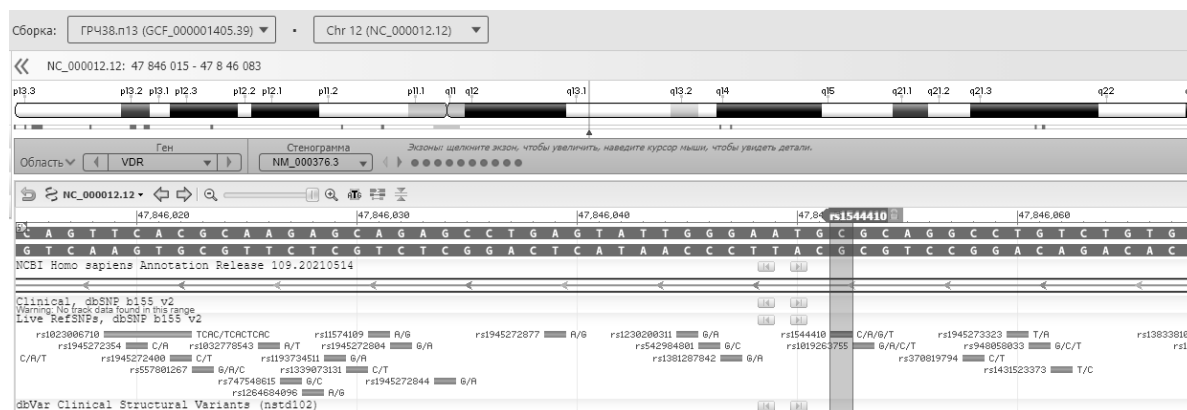


Рисунок 3. Положение rs1544410 в гене VDR [47]

В период с 2008 по 2014 гг. в rs1544410 были объединены три полиморфизма: rs56495123, rs56911380 и rs386536760 [48]. По данным dbSNP, rs1544410 включает в себя все четыре варианта аллелей (A, C, G и T) [45]. Общая частота встречаемости аллелей в выборке 220674 составила: C=0,611934, T=0,388066, A=0,000000, G=0,000000 [49]. Таким образом, преобладающими аллелями являются C и T, однако в литературных данных рассматриваются и другие генетические комбинации (табл. 2).

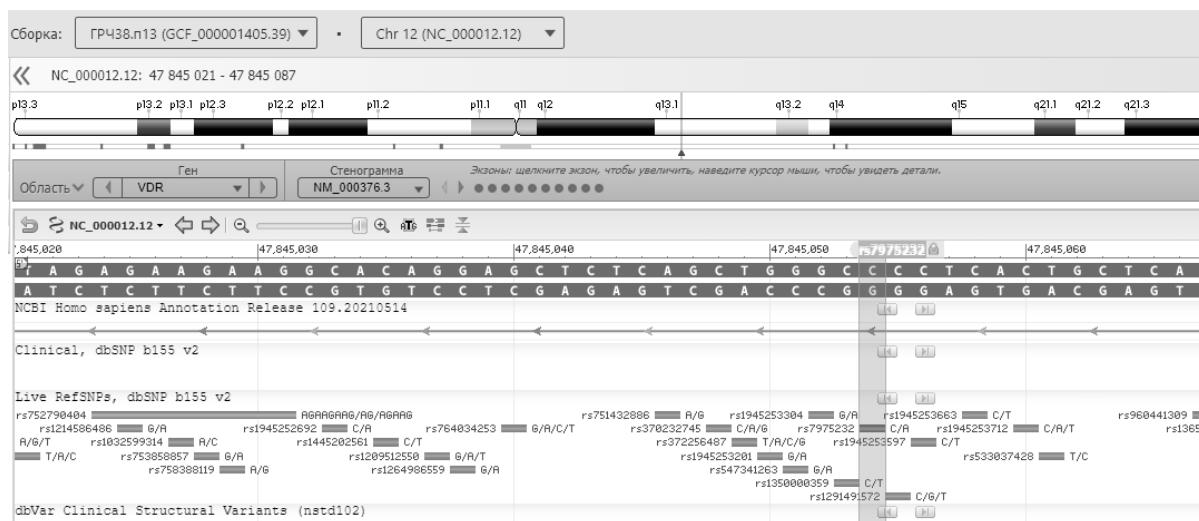


Рисунок 4. Положение rs7975232 в гене VDR [50]

Т а б л и ц а 2

Анализ изучения аллельных комбинаций rs1544410 в научных публикациях [4, 11, 20, 28, 36–39, 51]

Варианты аллелей rs1544410	Авторы, год издания публикации
GG / GA / AA	Alagarasu et al. (2012), Grzegorzewska et al. (2014), S.W. Lee et al. (2016), P. John et al. (2017) Silva-Ramirez et al. (2018), Yadav et al. (2021)
AA / AT / TT	Y. Wang et al. (2019)
GG / GT / TT	Bahrami et al. (2020)

rs7975232 был объединен с rs17879735 в 2006 г. [52]. Для данного полиморфизма характерно наличие двух вариантов аллелей: С и А [46]. При анализе общей распространенности среди 39134 образцов преобладающей аллелью является А=0,55448. Встречаемость альтернативной аллели С составляет 0,44552. Однако в различных этнических группах данные показатели могут меняться (рис. 5) [53].

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
Total	Global	39134	C=0.44552	A=0.55448
European	Sub	26550	C=0.46286	A=0.53714
African	Sub	7790	C=0.3693	A=0.6307
African Others	Sub	240	C=0.292	A=0.708
African American	Sub	7550	C=0.3718	A=0.6282
Asian	Sub	214	C=0.687	A=0.313
East Asian	Sub	156	C=0.686	A=0.314
Other Asian	Sub	58	C=0.69	A=0.31
Latin American 1	Sub	168	C=0.411	A=0.589
Latin American 2	Sub	670	C=0.582	A=0.418
South Asian	Sub	104	C=0.385	A=0.615
Other	Sub	3638	C=0.4461	A=0.5539

Рисунок 5. Анализ частоты встречаемости аллелей полиморфизма rs7975232, по данным dbSNP [53]

В литературных источниках изучение генотипов CC, CA и AA полиморфизма rs7975232 проводили Alagarasu et al. (2012), S.W. Lee et al. (2016), da Cunha Pereira et al. (2017), Y.Wang et al. (2019), преимущественно в связи с патогенезом туберкулеза [4, 38, 39, 54].

Однако имеется публикация Bahrami (2020) о связи полиморфизмов гена VDR с хроническим гепатитом В, где в качестве аллелей rs7975232 рассматриваются G и T [37].

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что ген VDR является чрезвычайно полиморфным, и его SNP могут оказывать значительное влияние на протекание различных процессов в организме человека и на его показатели здоровья. Также имеются противоречивые данные об аллельном составе rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) и rs7975232 (AraI) среди литературных источников и базой данных dbSNP (NSBI). Одновременно все больше исследований направлено на изучение роли однонуклеотидных полиморфизмов гена VDR в патогенезе различных заболеваний, в числе которых значительное место занимает группа бронхолегочных заболеваний различной этиологии (туберкулез, бронхиальная астма, денге) [3, 4, 8, 12].

Все перечисленное выше делает полиморфизмы гена VDR потенциально значимыми объектами для изучения их влияния на предрасположенность и тяжесть течения других, менее изученных заболеваний. Одним из наиболее актуальных в настоящее время является COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2 [55].

Список литературы

- 1 Sonomjamts M. Vitamin D plasma concentration and vitamin D receptor genetic variants confer risk of asthma: A comparison study of Taiwanese and Mongolian populations / M. Sonomjamts, H.-F. Kao, Y.-I. Hou, N. Tuvshintur, B. Bayar-Ulzii, N. Logii, J. Yao, L. Shih, H. Wu // *World Allergy Organization Journal*. — Vol. 12, Iss. 11. — 2019. — P. 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100076>
- 2 Пигарова Е.А. Неклассические эффекты витамина D / Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина // *Остеопороз и остеопатии*. — 2017. — Т. 20, № 3. — С. 90–101.
- 3 Zhao D.D. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis / D.D. Zhao, D.D. Yu, Q.Q. Ren, B. Dong, F. Zhao, Y.H. Sun // *Pediatric Pulmonology*. — 2017. — Vol. 52, No. 4. — P. 423–429. <https://doi.org/10.1002/ppul.23548>
- 4 Kalichamy A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection / A. Kalichamy, T.P. Honap, A. Muly, R. Bachal, P.S. Shah, C. Dayaraj // *Human Immunology*. — 2012. — Vol. 73, Iss. 11. — P. 1194–1199. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.007>
- 5 Grant W.B. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths / W.B. Grant, H. Lahore, Sh. L. McDonnell, C.A. Baggerly, C.B. French, J.L. Aliano, H.P. Bhattoa // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12. — P. 98–116. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- 6 Hadi S.M. Genotyping of vitamin D receptor FOKI polymorphism as a predictor for type 2 diabetes mellitus by a tetra primer-ARMS-PCR assay / S.M. Hadi, R. Al-Zubaidy // *Gene Reports*. — 2019. — Vol. 15. — P. 1003–1006. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.01.003>
- 7 Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, No. 7. — P. 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- 8 Uitterlinden A.G. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J. van Meurs, H.A.P. Pols, J. van Leeuwen // *Gene*. — 2004. — Vol. 338. — P. 143–156. <https://doi.org/10.1015/j.gene.2204.05.014>
- 9 Tuoresmäki P. Patterns of Genome-Wide VDR Locations / P. Tuoresmäki, S. Vaisanen, A. Neme, S. Haikkinen, C. Carlberg // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, No.4. — P. 96–105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096105>
- 10 Nabih E.S. Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and atopic childhood bronchial asthma / E.S. Nabih, T.B. Kamel // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. — 2014. — Vol. 63, Issue 3. — P. 547–552. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.02.012>
- 11 Silva B. Association between Vitamin D receptor gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in a Mexican population / B. Silva, C.A. Saenz-Saenz, L.a. Bracho-Vela, K. Penuelas-Urquides, V. Mata-Tijerina, B.L. Escobedo-Guajardo, N.R. Gonzalez-Rios, O. Vazquez-Monsivais, M.B. de Leon // *Indian. J. Tuberc.* — 2019. — Vol. 66, No. 1. — P. 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.04.005>
- 12 VDR vitamin D receptor [Homo sapiens (human)] [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7421>
- 13 Fagerberg L. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics / L. Fagerberg, B.M. Hallström, P. Oksvold, C. Kampf, D. Djureinovic, J. Odeberg, M. Habuka, S. Tahmasebpour, A. Danielsson, K. Edlund, A. Asplund, E. Sjöstedt, E. Lundberg, C.A. Szigartyo // *Mol Cell Proteomics*. — 2014. — Vol. 13, No. 2. — P. 397–406. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>
- 14 Carlberg C. Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor / C. Carlberg, M.J. Campbell // *Steroids*. — 2013. — Vol.78, No. 2. — P. 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.10.019>
- 15 Carlberg C. Dynamics of nuclear receptor target gene regulation / C. Carlberg, S. Seuter // *Chromosoma*. — 2010. — Vol. 119, No. 5. — P. 479–484. <https://doi.org/10.1007/s00412-010-0283-8>

- 16 Tabaei S. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD): Systematic review and meta-analysis / S. Tabaei, M. Motallebnezhad, S.S. Tabaei // *Biochemical Genetics*. — 2021. — Vol. 59. — P. 813–836. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x>
- 17 Tantawy M. Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD / M. Tantawy, M. Amer, T. Raafat, N. Hamdy // *Meta Gene*. — 2016. — Vol. 9. — P. 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.03.008>
- 18 Mostafae A. The association analysis between rs1544410 and rs10735810 polymorphisms located at VDR gene and susceptibility to Multiple Sclerosis in Iranian population / A. Mostafae, S. Rafiei, Z. Fazeli, A. Sayad // *Gene Reports*. — 2019. — Vol. 17. — P. 1005–1038.
- 19 Taymans S. 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 / S. Taymans, S. Pack, E. Pak, Z. Orban, J. Barsony, Z. Zhuang, C. Stratakis // *J Bone Miner Res*. — 1999. — Vol. 14, No. 7. — P. 1163–1166. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1163>
- 20 Yadav U. FokI polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene and susceptibility to tuberculosis: Evidence through a meta-analysis / U. Yadav, P. Kumar, V. Rai // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2021. — Vol. 92. — P. 1048–1071. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104871>
- 21 Osman E. Frequency of rs731236 (TaqI), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population / E. Osman, A. Anouti, G. Elghazali, a. Haq, R. Mirghani, H.A. Sagar // *Meta Gene*. — 2015. — Vol. 6. — P. 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2015.09.001>
- 22 Elkama A. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis / A. Elkama, B. Karahalil // *Arh Hig Rada Toksikol*. — 2018. — Vol. 69, No. 1. — P. 25–31. <https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3065>
- 23 Bid H.K. Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population / H.K. Bid, D.K. Mishra, R.D. Mittal // *Asian Pac J Cancer Prev*. — 2005. — Vol. 6, No. 2. — P. 147–152.
- 24 Cariaso M. SNPedia: a wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis / M. Cariaso, G. Lennon // *Nucleic Acids Research*. — 2012. — Vol. 40. — P. 1–5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr798>
- 25 Sayers E.W. Agarwala R. Database resources of the National Center for Biotechnology Information / E.W. Sayers, J. Beck, E.E. Bolton, D. Bourexis, J.R. Brister, K. Canese, D.C. Comeau, K. Funk, S. Kim, W. Klimke // *Nucleic Acids Research*. — 2019. — Vol. 47, Issue D1. — P. D23–D28. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa892>
- 26 Wolski H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in the etiology of recurrent miscarriages / H. Wolski, G. Kurzawinska, M. Ozarowski, A. Mrozikiewicz, K. Drews, T.M. Karpinski, A. Bogacz, A. Seremak-Mrozikiewicz // *Sci. Rep*. — 2021. — Vol. 11. — P. 46–49. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84317-3>
- 27 Tizaoui K. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies / K. Tizaoui, A. Berraies, B. Hamdi, W. Kaabachi, K. Hamzaoui, A. Hamzaoui // *Lung*. — 2014. — Vol. 192, No. 6. — P. 955–965. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8>
- 28 John P. Case-control study of vitamin D receptor gene polymorphism in Pakistani rheumatoid arthritis patients / P. John, A. Bhatti, N. Ul Ain, T. Iqbal, T. Sadaf, J.M. Malik // *Rev Bras Reumatol*. — 2015. — Vol. 57, No. 6. — P. 633–636. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.01.008>
- 29 Hu W. Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and Parkinson's disease risk in a Chinese population / W. Hu, L. Wang, B. Chen, X. Wang // *Neuroscience Letters*. — 2020. — Vol. 717. — P. 134–152. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134722>
- 30 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2228570>
- 31 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228570?horizontal_tab=true#history
- 32 Maalmi H. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study / H. Maalmi, F.H. Sassi, A. Berraies, J. Ammar, K. Hamzaoui, A. Hamzaoui // *Hum Immunol*. — 2013. — Vol. 74, No. 2. — P. 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.005>
- 33 van Etten E. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: Functional impact on the immune system / E. van Etten, L. Verlinden, A. Giulietti, E. Ramos-Lopez // *Eur. J. Immunol*. — 2007. — Vol. 37, No. 2. — P. 395–405. <https://doi.org/10.1002/eji.200636043>
- 34 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228570?horizontal_tab=true#frequency_tab
- 35 Kresfelder T.L. Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children / T.L. Kresfelder, R. Janssen, L. Bont, M. Pretorius, M. Venter // *J Med Virol*. — 2011. — Vol. 83, No. 10. — P. 1834–1840. <https://doi.org/10.1002/jmv.22179>
- 36 Grzegorzewska A.E. T-cell cytokine gene polymorphisms and vitamin D pathway gene polymorphisms in end-stage renal disease due to type 2 diabetes mellitus nephropathy: comparisons with health status and other main causes of end-stage renal disease / A.E. Grzegorzewska, G. Ostromecki, P. Zielinska, A. Mostowska, P. Jagodzinski // *J Diabetes Res*. — 2014. — Vol. 2014. — P. 1203–1217. <https://doi.org/10.1155/2014/120317>
- 37 Bahrami A. Association of VDR (rs2228570, rs731236, rs7975232, rs1544410) and DBP (rs7041) genes polymorphisms with chronicity of hepatitis B in Iranian patients / A. Bahrami, M. Parsania, A.A. Pourfathollah // *Gene Reports*. — 2020. — Vol. 19. — P. 1006–1015. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100615>
- 38 Lee S.W. VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population / S.W. Lee, T.Y. Chuang, H.H. Huang, C. -W. Liu, Y.H. Kao, L.S.H. Wu // *J Microbiol Immunol Infect*. — 2016. — Vol. 49, No. 5. — P. 783–787. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.12.008>

- 39 Wang Y. A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis / Y. Wang, H.J. Li // *MicrobPathog.* — 2019. — Vol. 130. — P. 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.027>
- 40 Kang S. Vitamin D receptor *Taq I* polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis / S. Kang, Y. Zhao, L. Wang, J. Liu, X. Chen, X. Liu, Z. Shi, W. Gao, F. Cao // *Oncotarget.* — 2018. — Vol. 9, No. 6. — P. 7136–7147. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23606>
- 41 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=731236>
- 42 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs731236?horizontal_tab=true#history
- 43 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs731236?horizontal_tab=true#frequency_tab
- 44 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 45 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1544410>
- 46 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs7975232>
- 47 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?assm=GCF_000001405.39
- 48 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1544410?horizontal_tab=true#history
- 49 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1544410?horizontal_tab=true#frequency_tab
- 50 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?assm=GCF_000001405.38
- 51 Selvaraj P. Association of vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis / P. Selvaraj, G. Chandra, S.M. Kurian, A.M. Reetha, P.R. Narayanan // *Current Science.* — 2003. — Vol. 84, No. 12. — P. 1564–1568.
- 52 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7975232?horizontal_tab=true#history
- 53 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7975232?horizontal_tab=true#frequency_tab
- 54 Pereira A. High prevalence of dengue antibodies and the arginine variant of the FcγRIIIa polymorphism in asymptomatic individuals in a population of Minas Gerais State, Southeast Brazil / A. Pereira, T.R. de Siquiera, A.A.O. Prado // *Immunogenetics.* — 2018. — Vol. 70, No. 6. — P. 355–362. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1046-y>
- 55 Agshan F.U. Relevance of vitamin D₃ in COVID-19 infection / F.U. Afshan, B. Nissar, N.A. Chawdri, B.A. Ganai // *Gene Rep.* — 2021. — Vol. 24. — P. 1012–1070. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101270>

В.В. Протас, Г.П. Погосян, К.Г. Ли, М.П. Даниленко

В дәрүмені рецепторы генінің полиморфизмдеріне сипаттама

Мақалада В дәрүмені рецепторы генінің (VDR) негізгі полиморфизмдерінің: rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) және rs7975232 (ApaI) сипаттамасы берілген. В дәрүменінің гормоналды белсенді формасының (1,25(OH)2D₃, кальцитриол) жасуша-нысаналардағы В дәрүмені рецепторының ақуызы мен байланысу арқылы гендердің экспрессиясын реттейтін транскрипция факторы ретінде рөлі сипатталған. Адам ағзасының биологиялық функцияларына VDR рецепторларының иммуномодуляциялық және делдалдық әсері айтылған. В дәрүмені рецепторының геніне сипаттама беріліп, оның полиморфты сипаты көрсетілген. VDR генінің ең маңызды төрт бір нуклеотидті полиморфизміне (SNP) талдау жасалды. Әрбір полиморфизм, оның геномдық позициясы, В дәрүмені рецепторы генінің басқа полиморфизмдерімен әрекеттесу сипаты, сондай-ақ оның VDR ақуызының құрылымы мен белсенділігіне әсері туралы егжей-тегжейлі сипаттама берілген. Аталған бір нуклеотидті полиморфизмдердің аллельдік құрамына дереккөздермен арнайы мәліметтер базасы бойынша талдау жүргізілді. Әрбір полиморфизмнің жеке аллельдерінің кездесу жиілігі, сондай-ақ олардың әртүрлі аурулардың бейімділігі мен ағымына әсері зерттелді. VDR генінің полиморфизмі, олардың аллельдік құрамы мен таралуы, сондай-ақ, COVID-19 сияқты өзекті, бірақ аз зерттелген патологиялар үшін генетикалық маркер ретінде потенциалды қолдану мүмкіндіктері туралы қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігі көрсетілген.

Кілт сөздер: В дәрүмені, В дәрүмені рецепторы, VDR гені, VDR генінің полиморфизмдері, rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI), rs7975232 (ApaI).

V.V. Protas, G.P. Pogossyan, K.G. Li, M.P. Danilenko

Vitamin D receptor gene polymorphisms characteristic

The article presents the characteristics of the main vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms: rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI) and rs7975232 (ApaI). The role of the vitamin D hormonally active form (1,25(OH)2D₃, calcitriol) as a transcription factor regulating gene expression in target cells by binding to the vitamin D receptor protein is described. The immunomodulatory and mediating effect of VDRs on the biological functions of the human body has been noted. A description of the vitamin D recep-

tor gene and its polymorphic character have been provided. The analysis of the four most significant single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the VDR gene was carried out. A detailed description of each polymorphism, its genomic position, the nature of interaction with other polymorphisms of the vitamin D receptor gene, as well as its effect on the structure and activity of the VDR protein were given. The analysis of the indicated single-nucleotide polymorphisms allelic composition was conducted according to the literature and specialized SNP databases. The frequency of each polymorphism individual alleles occurrence, as well as their influence on the predisposition and course of various diseases, were studied. The need for further studies of VDR gene polymorphisms, their allelic composition and prevalence was designated. It is also necessary to study the possibilities of their potential use as genetic markers for such relevant but little-studied pathologies as COVID-19.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor (VDR), VDR gene, VDR gene polymorphisms, rs2228570 (FokI), rs731236 (TaqI), rs1544410 (BsmI), rs7975232 (ApaI).

References

- 1 Munkhbayarlakh, S., Kao, H.-F., Hou, Y.-I., Tuvshintur, N., Bayar-Ulzii, B., Logii, N., Yao, J., Shih, L. & Wu, H. (2019). Vitamin D plasma concentration and vitamin D receptor genetic variants confer risk of asthma: A comparison study of Taiwanese and Mongolian populations. *World Allergy Organ J.* 12 (11), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100076>
- 2 Pigarova, E.A., & Petrushkina, A.A. (2017). Neklassicheskie efekty vitamina D [Non-classical effects of vitamin D]. *Osteoporoz i osteopatii — Osteoporosis and Bone Diseases*, 20 (3), 90–101 [in Russian].
- 3 Zhao, D.D., Yu, D.D., Ren, Q.Q., Dong, B., Zhao, F., & Sun, Y.H. (2017). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 52 (4), 423–429. <https://doi.org/10.1002/ppul.23548>
- 4 Kalichamy, A., Honap, T., Mulay, A.P., Bachal, R.V., Shah, P.S., & Dayaraj, C. (2012). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with clinical outcomes of dengue virus infection. *Human Immunology*, 73 (11), 1194–1199. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.007>
- 5 Grant, W.B., Lahore, H., McDonnell, S.L., Baggerly, C.A., French, C.B., Aliano, J.L., & Bhattoa, H.P. (2020). *Nutrients*, 12, 98–116. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- 6 Hadi, S.M., & Al-Zubaidy, R. (2019) Genotyping of vitamin D receptor FOKI polymorphism as a predictor for type 2 diabetes mellitus by a tetra primer-ARMS-PCR assay. *Gene Reports*, 15, 1003–10062. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.01.003>
- 7 Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., & Weaver, C.M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96 (7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- 8 Uitterlinden, A.G., Fang, Y., Van Meurs, J.B., Pols, H.A., & Van Leeuwen, J.P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene*, 338, 143–156. <https://doi.org/10.1015/j.gene.2204.05.01>
- 9 Tuoresmäki, P., Väisänen, S., Nemem A., Heikkinenm S., & Carlberg, C. (2014). Patterns of Genome-Wide VDR Locations. *PLoS One*, 9 (4), 96–105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096105>
- 10 Nabih, E.S., & Kamel, T.B. (2014) Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and atopic childhood bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 63 (3), 547–552. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.02.012>
- 11 Silva-Ramírez, B., Saenz-Saenz, C.A., Bracho-Vela, L.A., Peñuelas-Urquides, K., Mata-Tijerina, V., Escobedo-Guajardo, B.L., González-Ríos, N.R., Vázquez-Monsiváis, & O., de León, M.B. (2019). Association between Vitamin D receptor gene polymorphisms and pulmonary tuberculosis in a Mexican population. *Indian. J. Tuberc.*, 66 (1), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.04.005>
- 12 VDR vitamin D receptor [Homo sapiens (human)]. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7421>
- 13 Fagerberg, L., Hallström, B.M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., Habuka, M., Tahmasebpoor, S., Danielsson, A., Edlund, K., Asplund, A., Sjöstedt, E., Lundberg, E., & Szgyarto, C.A. (2014). Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 13 (2), 397–406. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.035600>
- 14 Carlberg, C., & Campbell, M.J. (2013). Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor. *Steroids*, 78 (2), 127–36. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.10.019>
- 15 Carlberg, C., & Seuter, S. (2010). Dynamics of nuclear receptor target gene regulation. *Chromosoma*, 119 (5), 479–484. <https://doi.org/10.1007/s00412-010-0283-8>
- 16 Tabaei, S., Motallebnezhad, M., & Tabaei, S.S. (2021). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD): Systematic review and meta-analysis. *Biochemical Genetics*, 59, 813–836. <https://doi.org/10.1007/s10528-021-10038-x>
- 17 Tantawy, M., Amer, M., Raafat, T., & Hamdy, N. (2016). Vitamin D receptor gene polymorphism in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia correlation with BMD. *Meta Gene*, 9, 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.03.008>
- 18 Mostafaei, A., Rafiei, S., Fazeli, Z., & Sayad, A. (2019). The association analysis between rs1544410 and rs10735810 polymorphisms located at VDR gene and susceptibility to Multiple Sclerosis in Iranian population. *Gene Reports*, 17, 1005–1038.

- 19 Taymans, S.E., Pack, S., Pak, E., Orban, Z., Barsony, J., Zhuang, Z., & Stratakis, C.A. (1999). 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*, 14 (7), 1163–1166. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1163>
- 20 Yadav, U., Kumar, P., & Rai, V. (2021). FokI polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene and susceptibility to tuberculosis: Evidence through a meta-analysis. *Infection, Genetics and Evolution*, 92, 1048–1071. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104871>
- 21 Osman, E., Al Anouti, F., El Ghazali, G., Haq, A., Mirgani, R., & Safar, H.A. (2015). Frequency of rs731236 (TaqI), rs2228570 (FokI) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene*, 6, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2015.09.001>
- 22 Elkama, A. & Karahalil, B. (2018). Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis. *Arh Hig Rada Toksikol*, 69 (1), 25–31. <https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3065>
- 23 Bid, H.K., Mishra, D.K., & Mittal R.D. (2005). Vitamin-D receptor (VDR) gene (Fok-I, Taq-I and Apa-I) polymorphisms in healthy individuals from north Indian population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 6 (2), 147–152.
- 24 Cariaso, M., & Lennon, G. (2012). SNPedia: a wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis. *Nucleic Acids Research*, 40, 1–5. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr798>
- 25 Sayers, E.W., Beck, J., Bolton, E.E., Bourexis, D., Brister, J.R., Canese, K., Comeau, D.C., Funk, K., Kim, S., & Klimke, W. (2019). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research*, 47 (D1), D23–D28. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa892>
- 26 Wolski, H., Kurzawińska, G., Ożarowski, M., Mrozikiewicz, A.E., Drews, K., Karpiński, T.M., Bogac, z A., & Seremak-Mrozikiewicz, A. (2021). Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes in the etiology of recurrent miscarriages. *Sci Rep*, 11, 46–49. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84317-3>
- 27 Tizaoui, K., Berraies, A., Hamdi, B., Kaabachi, W., Hamzaoui, K., & Hamzaoui, A. (2014). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with asthma risk: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Lung*, 192 (6), 955–965. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9648-8>.
- 28 John, P., Bhatti, A., Ul Ain, N., Iqbal, T., Sadaf, T., & Malik, J.M. (2015). Case-control study of vitamin D receptor gene polymorphism in Pakistani rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol*, 57 (6), 633–636. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.01.008>
- 29 Hu, W., Wang, L., Chen, B., & Wang, X. (2020). Vitamin D receptor rs2228570 polymorphism and Parkinson's disease risk in a Chinese population. *Neuroscience Letters*, 717, 134–152. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134722>
- 30 Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs2228570>
- 31 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228570?horizontal_tab=true#history
- 32 Maalmi, H., Sassi, F.H., Berraies, A., Ammar, J., Hamzaoui, K., & Hamzaoui, A. (2013). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study. *Hum Immunol*, 74 (2), 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.005>
- 33 van Etten, E., Verlinden, L., Giulietti, A., & Ramos-Lopez, E. (2007). The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: Functional impact on the immune system. *Eur J Immunol*, 37 (2), 395–405. <https://doi.org/10.1002/eji.200636043>
- 34 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228570?horizontal_tab=true#frequency_tab
- 35 Kresfelder, T.L., Janssen, R., Bont, L., Pretorius, M., & Venter, M. (2011). Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children. *J Med Virol*, 83 (10), 1834–1840. <https://doi.org/10.1002/jmv.22179>
- 36 Grzegorzewska, A.E., Ostromecki, G., Zielińska, P., Mostowska, A., & Jagodziński, P.P. (2014). T-cell cytokine gene polymorphisms and vitamin D pathway gene polymorphisms in end-stage renal disease due to type 2 diabetes mellitus nephropathy: comparisons with health status and other main causes of end-stage renal disease. *J Diabetes Res*, 2014, 1203–1217. <https://doi.org/10.1155/2014/120317>
- 37 Bahrami, A., Parsania, M., & Pourfatholl, A.A. (2020). Association of VDR (rs2228570, rs731236, rs7975232, rs1544410) and DBP (rs7041) genes polymorphisms with chronicity of hepatitis B in Iranian patients. *Gene Reports*, 19, 1006–1015. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100615>
- 38 Lee, S.W., Chuang, T.Y., Huang, H.H., Liu, C.W., Kao, Y.H., & Wu, L.S. (2016). VDR and VDBP genes polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *J Microbiol Immunol Infect*, 49 (5), 783–787. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.12.008>
- 39 Wang, Y., & Li, H.J. (2019). A meta-analysis on associations between vitamin D receptor genetic variants and tuberculosis. *MicrobPathog*, 130, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.027>
- 40 Kang, S., Zhao, Y., Wang, L., Liu, J., Chen, X., Liu, X., Shi, Z., Gao, W., & Cao, F. (2019). Vitamin D receptor Taq I polymorphism and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 9 (6), 7136–7147. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23606>
- 41 Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=731236>
- 42 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs731236?horizontal_tab=true#history
- 43 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs731236?horizontal_tab=true#frequency_tab
- 44 Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- 45 Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1544410>

46 Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs7975232>

47 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?assm=GCF_000001405.39

48 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/?assm=GCF_000001405.38

49 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1544410?horizontal_tab=true#history

50 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1544410?horizontal_tab=true#frequency_tab

51 Selvaraj, P., Chandra, G., Kurian, S.M., Reetha, A. M. & Narayanan, P. R. (2003). Association of vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Current Science*, 84 (12), 1564–1568.

52 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7975232?horizontal_tab=true#history

53 Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7975232?horizontal_tab=true#frequency_tab

54 Pereira, A., de Siqueira, T.R., & Oliveira Prado, A.A. (2018). High prevalence of dengue antibodies and the arginine variant of the FcγRIIa polymorphism in asymptomatic individuals in a population of Minas Gerais State, Southeast Brazil. *Immunogenetics*, 70 (6), 355–362. <https://doi.org/10.1007/s00251-017-1046-y>

55 Afshan, F.U., Nissar, B., Chowdri, N.A., & Ganai, B.A. (2021). Relevance of vitamin D₃ in COVID-19 infection. *Gene Rep*, 24, 1012–1070. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101270>