



Козлов А.И.^{1, 2, 3)}, Вершубская Г.Г.¹⁾, Воронина М.М.³⁾,
Нагорная Е.Г.⁴⁾, Балановская Е.В.³⁾

¹⁾ МГУ имени М.В.Ломоносова, НИИ и Музей антропологии,
ул. Моховая, д. 11, Москва, 125009, Россия;

²⁾ Международная лаборатория исследований социальной интеграции,
Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики,
ул. Мясницкая, д. 11, каб. 529, Москва, 101000, Россия

³⁾ Медико-генетический научный центр,
ул. Москворечье, д. 1., Москва, 115522, Россия

⁴⁾ Факультет географии и геоинформационных технологий,
Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики,
Мясницкая ул., 20, Москва, 101000, Россия

ГЕНОГЕОГРАФИЯ ДЕТЕРМИНАНТОВ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D (ГЕН VDR) В ПОПУЛЯЦИЯХ ЕВРАЗИИ С РАЗНЫМ ХАРАКТЕРОМ ПРИРОДОПОЛЬЗОВАНИЯ

Введение. Способность организма к усвоению витамина D определяется, помимо других факторов, активностью тканевого рецептора (vitamin D receptor), которая кодируется геном VDR. Межгрупповые различия в носительстве полиморфизмов VDR мы рассматриваем как результаты отбора, направленного на снижение популяционных частот дезадаптивных вариантов. По данным литературы, аллели A*Taql (rs731236), G*BsmI (rs1544410), C*Apal (rs7975232) и A*FokI (rs2228570) выделены как условно «рисковые», ассоциированные со снижением минеральной плотности кости и развитием остеопороза. Мы предположили, что на формирование популяционной специфики частот VDR могло влиять традиционное питание группы, определявшееся принадлежностью к хозяйственно-культурному типу (ХКТ).

Цель исследования: сравнить частоты аллелей A*Taql, G*BsmI, C*Apal и A*FokI гена VDR в группах коренного населения с исторически сложившимися системами хозяйствования, ориентированными на преимущественное использование продуктов земледелия, скотоводства или охоты в сочетании с рыболовством.

Материалы и методы. Популяционный полиморфизм VDR исследован на материалах 3463 образцов ДНК, представляющих 76 популяций коренного европеоидного и монголоидного населения Евразии. На основании данных о традициях природопользования выделены группы «земледельцев» (n=49), «скотоводов» (n=13) и «охотников» (n=14).

Результаты. Монголоидные земледельческие группы достоверно отличаются от европеоидных более высоким носительством A*Taql ($p=0,008$) и G*BsmI ($p < 0,0001$). Поскольку скотоводы и охотники представлены только монголоидными популяциями, дальнейшее сравнение проводилось в ХКТ, представленных монголоидами. Фактор принадлежности к ХКТ оказался значимым для частот полиморфизмов G*BsmI и A*FokI ($p=0,02$). Носительство G*BsmI у скотоводов ниже, чем у охотников ($p=0,02$). По частотам A*FokI скотоводы и охотники не различаются, но обе эти группы достоверно ($p<0,05$) отстают от земледельцев.

Заключение. Установлено, что популяционная специфика распределения полиморфизмов VDR связана с расовой принадлежностью группы. В монголоидных популяциях фактор принадлежности к ХКТ значим и, следовательно, мог повлиять на распределение полиморфизмов VDR. Для исследования в популяциях большой европеоидной расы необходимы данные о частотах полиморфизмов VDR в группах скотоводов и охотников-рыболовов европеоидного происхождения.

Ключевые слова: генетическая изменчивость; популяции человека; минеральный обмен в кости; земледельцы; скотоводы; охотники

DOI: 10.55959/MSU2074-8132-25-3-6

Введение

Изучение морфологии скелета и отдельных костных структур – одна из наиболее ярких «визитных карточек» антропологии. Особенности роста и развития, условия жизни, характер повседневных физических нагрузок, доступность и состав пищи отражаются в состоянии костной ткани. В предлагаемой статье мы рассмотрим свидетельства о влиянии на регуляторы костного метаболизма культурно-антропологических (хозяйственных) факторов.

Потребности организма в необходимом для нормального статуса костной ткани минеральном веществе покрываются благодаря динамическому равновесию нескольких факторов [Kozlov et al., 2024]. Прежде всего, это поступление с пищей субстрата, в первую очередь, кальция и фосфора. Способность организма их абсорбировать находится под контролем биохимических агентов, сходных по физиологическому действию, но различающихся по эволюционной истории и путям реализации [Göging, 2018].

Холекальциферол D3 синтезируется в коже человека из 7-дегидрохолестерина под воздействием ультрафиолетовых волн диапазона 280-315 нм (они обозначаются как UV-B радиация). Доступность D3 лимитируется интенсивностью UV-B радиации и географической широтой, влияющей на уровень инсоляции. Источник эргокальциферола D2, стеролы, синтезируются преимущественно водорослями и лишайниками. В организм позвоночных D2 в значительном количестве поступает благодаря его аккумуляции в тканях консументов (сначала растительных, а затем хищных животных) на последовательных звеньях пищевых цепей. Таким образом, доступность эргокальциферола для человека определяется преимущественно составом пищи.

Количественные показатели содержания метаболитов D2 и D3 в крови, в частности 25(ОН)D (25-гидроксивитамина D), обычно рассматривают как показатель D-витаминного статуса организма. Однако высокая концентрация

25(ОН)D в сыворотке крови ещё не гарантирует, что ткани-мишени получают витамин в достаточном количестве: он может оказаться функционально неэффективным при низкой чувствительности к нему внутриклеточного рецептора витамина D (vitamin D receptor – VDR). Более того, повышение чувствительности VDR может компенсировать малое содержание 25(ОН)D.

Активность рецептора витамина D кодируется геном VDR [Pike, Meyer, 2010; Newmark et al., 2017]. Однонуклеотидные изменения (SNP) в функциональных областях VDR влияют на продукцию чувствительного к витамину D белка остеокальцина и абсорбцию кальция в кишечнике, что отражается, в конечном итоге, на плотности костной ткани [Uitterlinden et al., 2004; Banjabi et al., 2020]. Среди множества SNP-полиморфизмов гена VDR наиболее важными представляются четыре: TaqI, BsmI, ApaI (которые находятся в неравновесном сцеплении друг с другом) и FokI.

Полиморфизм TaqI (rs731236) находится на 9 экзоне. Референсным аллелем является A*ТaqI, носительство которого ассоциировано со сниженным показателем минеральной плотности костной ткани вне зависимости от возраста [Ansari et al., 2021] и может влиять на стабильность мПНК [Mahto et al., 2018].

Вариант BsmI (rs1544410), представляющий собой замену G→A, также расположен в 3'-регуляторной области [Mahto et al., 2018]. Согласно ряду сообщений, носители референсного аллеля G отличаются сниженной минеральной плотностью костной ткани и повышенным риском развития остеопороза как у мужчин, так и у женщин [Pakrathan et al., 2022].

Полиморфизм ApaI (rs7975232) находится в 8 интроне 3'-регуляторной области и представляет собой замену референсного варианта C на более физиологически выгодный вариант A. Носительство аллеля C приводит к снижению плотности костной ткани: минеральная плотность костной ткани у гетерозигот AC и гомозигот CC ниже, чем у гомозигот AA [Ansari et al., 2021].

Полиморфизм стартового кодона FokI (rs2228570, прежнее обозначение rs10735810) располагается в экзоне 2 гена *VDR* и влияет на транскрипционные процессы. Замена А→G генерирует новый старт-кодон ATG через 9 пар нуклеотидов после общего стартового кодона. В результате образуется белок F, имеющий на три аминокислоты меньше, чем содержащая 427 аминокислот исходная изоформа f. Укороченный белок F обладает повышенной транскрипционной активностью [Arai, 1997], тогда как аллель A*FokI, детерминирующий форму f, ассоциирован со сниженной плотностью костной ткани [Uitterlinden et al., 2004; Pakpahan et al., 2022]. Важно отметить, что стартовый кодон FokI эволюционно старше полиморфизмов BsmI, ApaI и TaqI и относительно независим от них [Uitterlinden et al., 2004], а его активность регулирует преимущественно абсорбцию кальция в кишечнике [Ferrari et al., 1998].

Изложенные данные дают основание охарактеризовать аллели A*TaqI (rs731236), G*BsmI (rs1544410), C*ApaI (rs7975232) и A*FokI (rs2228570) как условно «рисковые» в отношении снижения минеральной плотности кости и повышения вероятности развития остеопороза.

Поскольку способность к поддержанию гомеостеза костной ткани – важный фактор эволюционного успеха группы, мы предложили рассмотреть межгрупповые различия в носительстве полиморфизмов *VDR* как результаты отбора, направленного на снижение популяционных частот дезадаптивных вариантов [Kozlov et al., 2024]. С целью проверки этой гипотезы дана оценка тесноты связи популяционных частот потенциально «рисковых» аллелей у коренного населения Северо-Восточной Европы, Центральной и Северной Азии с двумя факторами: географической широтой и доступностью UV-B радиации в популяционном ареале каждой этнической группы [Kozlov et al., 2024]. Исследование показало, что статистически значимые корреляции между частотами полиморфизмов гена *VDR*, географической широтой локализации группы и уровнем UV-B радиации проявились только в европеоидных, но не в монголоидных группах Северной Евразии [Kozlov et al., 2024]. Эти результаты отвечают встречающимся в публикациях указаниям на неоднородность связей аллелей *VDR* с показателями костного статуса в популяциях, различающихся по расовой или этнической принадлежности [Uitterlinden et al.,

2004; Ji et al., 2010; Marozik et al., 2018; Pakpahan et al., 2022].

Причины выявленных различий требуют специального исследования.

В качестве гипотезы можно предположить, что на формирование популяционной специфики распределения генетических детерминант тканевой чувствительности к витамину D влияет традиционное питание группы и характер её природопользования. Если гипотеза верна, то именно в популяциях с малым доступом к кальцию (как субстрату минерального обмена в кости) или к витамину D (как регулятору костного метаболизма) следует ожидать проявления отбора, направленного на элиминацию полиморфизмов гена *VDR* со сравнительно низкой регуляторной активностью. Поэтому снижение частоты «рисковых» аллелей *VDR* в генофондах таких популяций может свидетельствовать о повышенном селективном давлении в условиях соответствующего варианта традиционного природопользования.

Исходя из изложенного, **цель исследования:** сравнить частоты потенциально «рисковых» аллелей A*TaqI (rs731236), G*BsmI (rs1544410), C*ApaI (rs7975232) и A*FokI (rs2228570) гена *VDR* в группах коренного населения с исторически сложившимися системами хозяйствования, ориентированными на преимущественное использование продуктов земледелия, скотоводства или охоты и рыболовства.

Материалы и методы

Материалы получены из двух источников. В основу исследования положено 3463 образцов ДНК, представляющих население различных регионов Евразии: 2046 образцов из Биобанка Северной Евразии [Balanovska et al., 2016], 1417 образцов ДНК по данным литературы. Поскольку не все литературные источники содержат информацию о каждом из включённых в исследование полиморфизмов *VDR*, количество выборок указывается в тексте и таблицах дополнительно.

Биобанком Северной Евразии предоставлены образцы биоматериалов, собранных от неродственных между собой представителей коренного населения, которые в трех поколениях (включая бабушек и дедов) относили себя к данной этнической группе и происходили из одной популяции. Полученные данные деперсонифицированы.

Дизайн этого раздела исследования одобрен Этическим комитетом Медико-генетического научного центра (протокол №1 от 29.06.2020). Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, все доноры дали письменное информированное согласие на участие.

Генотипирование образцов ДНК проведено с использованием биочипа Infinium iSelect HD Custom BeadChip (Illumina, США) на платформе iScan (Illumina, США). Использовался кастомный (индивидуального дизайна) биочип, включивший маркеры активности *VDR* (TaqI rs731236, BsmI rs1544410, ApaI rs7975232 и FokI rs2228570). Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов для всех популяций рассчитаны с помощью языка программирования Python 3 и программного пакета PLINK 1.9.

Сформированный таким образом набор первичных материалов дополнен данными, полученными из литературных источников.

Поиск публикаций проводился по ключевым словам: *VDR* gene; vitamin D receptor polymorphism; A*Taql (rs731236); G*BsmI (rs1544410); C*ApaI (rs7975232); A*FokI (rs2228570, rs10735810). Из полученного массива данные отбирались с учётом следующих критериев:

- результаты обследований практически здоровых индивидов (при обследованиях больных рассматривались только характеристики групп контроля);

- национальность (этническая принадлежность) включённых в выборку индивидов указана в тексте или однозначно определяется;

- имеются данные для установления географической локализации выборки;

- наличие всех статистических данных, необходимых для характеристики выборки (средних или медианы признака, показателей изменчивости, объёма выборки);

- объём выборки достаточен для анализа (включает не менее 20 индивидов).

Выборки, относящиеся к одной этнической группе, но полученные из разных географических точек (по материалам Биобанка и литературным источникам) сравнивались по частотам полиморфизмов A*Taql, G*BsmI, C*ApaI и A*FokI. При расхождении частот хотя бы по одному аллелю более чем на 10%, выборки рассматривались как представляющие разные популяции данной этнической группы. В противном случае они объединялись в единую укрупнённую выборку.

В соответствии с задачами настоящего исследования были сформированы группы согласно традиционным типам природопользования (хозяйственно-культурным типам). В основу группировки положены данные о преобладающем вкладе в традиционные кухни (условно – на период XVI–XVII вв.) продуктов: а) земледелия; б) степного или северного скотоводства; в) охоты и рыболовства в зоне северной тайги и тундры. Учитывался также вклад в диету продуктов, содержащих эргокальциферол [Народы мира, 1988; Leonard et al., 2002; Kozlov et al., 2007; Kozlov, Vershubskaya, 2017; Kozlov, Vershubskaya, 2019].

Далее в тексте группы условно обозначаются как «земледельцы» (2251 образец ДНК из 49 популяций), «скотоводы» (563 образца, 13 популяций) и «охотники» (649 образцов, 14 популяций). Все выборки классифицированы по принадлежности к большим европеоидной и монголоидной расам.

Данные об источниках информации о частотах полиморфизмов гена *VDR* в этнотерриториальных группах, представляющих разные варианты природопользования (хозяйственно-культурные типы), представлены в таблице 1. Далее сравнение частот полиморфизмов проводилось в объединённых по характеру природопользования укрупнённых выборках (см. выше).

Расчет и последующая обработка результатов осуществлялись при помощи программы Statistica 10.0. Критическим для вывода о достоверности заключений принят уровень значимости $p = 0,05$. При множественных сравнениях групп по частотам аллелей (при сравнении групп с разным типом хозяйствования) применялся метод Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони на множественность. В двусторонних сравнениях применялся U-тест Манна-Уитни.

Результаты

Распределение частот аллелей гена *VDR* в группах с разным характером природопользования приведено в таблице 2. Согласно результатам апостериорного множественного сравнения групп по частотам аллелей (тест Краскела-Уоллиса), земледельцы достоверно отличаются от охотников ($p < 0,01$) и скотоводов ($p < 0,05$) по всем аллелям, кроме A*FokI (табл. 3).

Таблица 1. Источники данных о частотах полиморфизмов гена VDR в этнотерриториальных группах, организованных по хозяйственно-культурным типам (ХКТ)

Table 1. Sources of data on the frequencies of VDR gene polymorphisms in ethnoterritorial groups organized by subsistence economy

Хозяйственно-культурный тип	Этническая группа *	Источники данных о частотах полиморфизмов VDR
Охотники-рыболовы	Ительмены	Биобанк Северной Евразии
	Коряки	Биобанк Северной Евразии
	Манси	Биобанк Северной Евразии
	Народы Амура	Биобанк Северной Евразии
	Ненцы	Биобанк Северной Евразии
	Нивхи	Биобанк Северной Евразии
	Саамы	Биобанк Северной Евразии
	Ульчи	Биобанк Северной Евразии
	Ханты	Биобанк Северной Евразии
	Чукчи	Биобанк Северной Евразии
	Эвенки (2)	Биобанк Северной Евразии
	Эвены (2)	Биобанк Северной Евразии
	Скотоводы	Башкиры (2)
Буряты (3)		Биобанк Северной Евразии
Казахи		Биобанк Северной Евразии
Калмыки		Биобанк Северной Евразии
Киргизы		Биобанк Северной Евразии
Монголы (2)		Биобанк Северной Евразии
Ногайцы (2)		Биобанк Северной Евразии
Якуты		Биобанк Северной Евразии
Земледельцы	Азербайджанцы	Биобанк Северной Евразии
	Англичане	Randerson-Moor et al., 2009
	Арабы (3)	Al-Ghafari et al., 2019; Rasoul et al., 2019
	Армяне	Биобанк Северной Евразии
	Бенгальцы	Rahman et al., 2023
	Белорусы (7)	Биобанк Северной Евразии; Аксенова с соавт., 2016
	Болгары	Ivanova et al., 2006
	Греки (2)	Sioka et al., 2011; Chorti et al., 2023
	Шведы	Lorentzon et al., 2001
	Египтяне (2)	Ahmed et al., 2019; ElRawi et al., 2019
	Индийцы (9)	Bid et al., 2003; Selvaraj et al., 2004; Bhanushali et al., 2009; Jafar et al., 2009; Swapna et al., 2011; Rajaram et al., 2019; Murthykumar et al., 2019; Chowdhary et al., 2022; Kaushik et al., 2023
	Иранцы (3)	Shahbazi et al., 2013; Salimi et al., 2019; Jafarpoor et al., 2022
	Итальянцы (7)	Gennari et al., 1999; Ruggiero et al., 1999; Rendina et al., 2004; Mossetti et al., 2003; Amato et al., 2008; Falletti et al., 2010; Colombini et al., 2014
	Китайцы, КНР (2)	Wang et al., 2012; Meng et al., 2019;
	Китайцы, Тайвань (2)	Chen et al., 2001; Munkhbayarlakh et al., 2019
	Корейцы (2)	Seo et al., 2010; Song et al., 2019
	Пенджабцы	Amar et al., 2020
	Поляки (2)	Latacz et al., 2021; Magiolda-Stola et al., 2021.
Румыны	Cocolos et al., 2022	

Есть продолжение
Continued

Продолжение таблицы 1
Table 1 Continued

Хозяйственно-культурный тип	Этническая группа *	Источники данных о частотах полиморфизмов VDR
Земледельцы	Русские (9)	Биобанк Северной Евразии
	Сербы	Djurovic et al., 2020
	Сирийцы	Jain, 2010
	Турки (3)	Gunes et al., 2006; Özaydin et al., 2010; Marasli et al., 2016
	Узбеки	Каримов с соавт., 2015
	Украинцы (4)	Биобанк Северной Евразии
	Французы	Garnero et al., 1995
	Японцы (3)	Yamagata et al., 1994; Tokita et al., 1996; Inoue et al., 2014

Примечания: в скобках – число достоверно различающихся по частотам полиморфизмов VDR выборок, рассматриваемых как разные популяции данного этноса.

Notes: in brackets – the number of samples with different frequencies of VDR polymorphisms, considered as different populations of a given ethnic group.

Таблица 2. Частоты SNP-полиморфизмов гена VDR в группах с разным характером природопользования (хозяйственно-культурным типом)
Table 2. Frequencies of SNP polymorphisms of the VDR gene in groups with different types of subsistence economy (economic and cultural type)

Аллели гена VDR	Характер природопользования	Число групп (n)	Mean	Медиана и границы квартилей		
				Q ₁	Median	Q ₃
A*TaqI	Земледелие	43	0,661	0,630	0,660	0,700
	Скотоводство	14	0,826	0,755	0,850	0,898
	Охота/рыболовство	13	0,893	0,860	0,940	0,970
G*BsmI	Земледелие	46	0,616	0,550	0,610	0,677
	Скотоводство	17	0,788	0,690	0,800	0,880
	Охота/рыболовство	13	0,893	0,860	0,940	0,970
C*ApaI	Земледелие	39	0,460	0,395	0,470	0,545
	Скотоводство	15	0,598	0,530	0,560	0,670
	Охота/рыболовство	13	0,622	0,590	0,690	0,740
A*FokI	Земледелие	49	0,381	0,310	0,370	0,450
	Скотоводство	14	0,317	0,300	0,325	0,355
	Охота/рыболовство	14	0,311	0,273	0,290	0,378

Таблица 3. Уровни значимости различий в частотах носительства SNP-полиморфизмов гена VDR в группах с разным характером природопользования (тест Краскела-Уоллиса)
Table 3. Significance levels of the differences in the SNP polymorphism frequencies of the VDR gene in groups with different nature of nature management (Kruskal-Wallis test)

Аллели гена VDR*	Характер природопользования	Земледелие	Охота/рыболовство
A*TaqI (n=70)	Охота/рыболовство	0,004	–
	Скотоводство	0,001	0,837
G*BsmI (n=76)	Охота/рыболовство	0,002	–
	Скотоводство	0,001	0,316
C*ApaI (n=67)	Охота/рыболовство	0,015	–
	Скотоводство	0,004	1,000
A*FokI (n=77)	Охота/рыболовство	0,124	–
	Скотоводство	0,232	1,000

Примечания: n – количество групп в сравнении.

Notes: n – number of groups in comparison.

Таблица 4. Частоты аллелей гена *VDR* в группах земледельцев с учётом расовой принадлежности
Table 4. Frequencies of *VDR* gene alleles in groups of agriculturalists, taking into account the racial affiliation

Большая раса	Аллели гена <i>VDR</i>	Число групп (n)	Mean	Медиана и границы квартилей		
				Q ₁	Median	Q ₃
Европеоидная	A*TaqI	38	0,633	0,623	0,650	0,690
	G*BsmI	39	0,573	0,535	0,590	0,635
	C*ApaI	34	0,445	0,400	0,470	0,528
	A*FokI	43	0,374	0,275	0,370	0,440
Монголоидная	A*TaqI	5	0,878	0,900	0,940	0,960
	G*BsmI	7	0,857	0,810	0,900	0,920
	C*ApaI	5	0,560	0,360	0,680	0,710
	A*FokI	6	0,433	0,408	0,445	0,467

Поскольку группы скотоводов и охотников представлены популяциями большой монголоидной расы, а земледельцы – как европеоидами, так и монголоидами, мы сравнили частоты аллелей у земледельцев разных рас. Частоты аллелей гена *VDR* в группах земледельцев с учётом расовой принадлежности приведены в таблице 4. Согласно результатам двухвыборочного U-теста Манна-Уитни, монголоидные земледельческие группы достоверно отличаются от европеоидных более высоким носительством по двум «рисковым» SNP-полиморфизмам: A*TaqI ($p=0,008$) и G*BsmI ($p<0,0001$). Различия по C*ApaI и A*FokI статистически незначимы, но сохраняется тенденция к превышению частот «рисковых» полиморфизмов в группах земледельцев с присутствием монголоидного расового компонента.

Таким образом, следует заключить, что в группах монголоидного происхождения фактор принадлежности к хозяйственно-культурному типу значим в отношении распределения частот аллелей G*BsmI и A*FokI.

Учитывая это, дальнейшее сравнение частот «рисковых» аллелей в выборках с разным характером природопользования проведено в группах только монголоидного происхождения. Результаты рангового вариационного анализа Краскела-Уоллиса продемонстрировали значимость фактора принадлежности к хозяйственно-культурному типу для распределения частот полиморфизмов G*BsmI и A*FokI ($p=0,02$ в обоих случаях) в монголоидных группах. Согласно данным апостериорного попарного сравнения, носительство G*BsmI в группе скотоводов ниже, чем у охотников ($p=0,02$). По частотам A*FokI скотоводы и охотники не различаются, но обе эти группы достоверно ($p<0,05$) отличаются от земледельцев монголоидного происхождения.

Обсуждение

Обобщить полученные данные можно следующим образом.

Частоты «рисковых» аллелей G*BsmI и A*FokI у монголоидов-земледельцев выше, чем у европеоидов. Это может свидетельствовать о меньшей интенсивности элиминации в монголоидных группах носительства полиморфизмов G*BsmI и A*FokI (и, возможно, также C*ApaI и A*FokI, для которых эта тенденция сохраняется), ассоциированных со сниженной чувствительностью тканей к витамину D.

В монголоидных группах носительство A*FokI у земледельцев выше, чем у представителей групп скотоводов и охотников ($p<0,05$).

Эти особенности можно связать с влиянием нескольких факторов. Прежде всего, в противоположность Европе, экологические условия в пригодных для интенсивного земледелия регионах Азии относительно благоприятны по уровню UV-B-облучения [Beckmann et al., 2014]. Обусловленная этим достаточно высокая продукция холекальциферола D3 в организме сама по себе может служить фактором, снижающим роль белка VDR в метаболизме костной ткани. Кроме того, культуры земледельцев Азиатского региона позволяли включать в рацион больше продуктов с повышенным содержанием кальция: свежую зелень, кунжут, бобовые (фасоль). В группах земледельцев это могло дополнительно снижать селективное давление в отношении носительства полиморфизма FokI как преимущественного детерминанта абсорбции кальция [Ferrari et al., 1998; Uitterlinden et al., 2004].

Содержание витамина D и кальция в мясе домашнего скота мало [Скурихин, Тутельян, 2002]. Хотя оно несколько выше в продукции, получаемой при охоте на диких копытных [Чирич,

Бабина, 2014; Катаева, 2019], маловероятно, что промысел наземных млекопитающих охотниками лесо-таёжной зоны мог покрывать потребности в этих веществах. При этом, однако, следует учесть, что традиционное жизнеобеспечение охотников лесо-таёжной зоны основывалось на сочетании охоты с рыболовством [Козлов с соавт., 2020]. Такое комплексное использование ресурсов обеспечивало северным охотникам-рыболовам достаточное поступление кальция и эргокальциферола D2 и ослабляло давление отбора на аллели VDR.

Скотоводы отличаются от остальных монголоидных групп самыми низкими частотами G*BsmI (отличие от охотников $p < 0,05$) и A*FokI (отличие от земледельцев $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о повышенной интенсивности отбора в популяциях скотоводов в пользу повышения чувствительности тканей к витамину D (полиморфизм BsmI) и эффективности абсорбции кальция (полиморфизм FokI).

И мясо домашних животных, и натуральное (необогатённое витаминными добавками) молоко содержат очень мало витамина D. И хотя в период высокой инсоляции недостаток эргокальциферола D2 у пастухов степной зоны может компенсироваться повышенной продукцией холекальциферола D3, сезонные колебания витамина D в регионах севернее 35°СШ остаются выраженными [Kozlov, Vershubskaya, 2017]. Однако недостаток ультрафиолетового облучения в осенне-зимний период мог стимулировать снижение частот аллелей G*BsmI и A*FokI под действием отбора, поддерживавшего носительство более чувствительных форм рецептора витамина D.

Заключение

Полученные данные подтверждают, что популяционная специфика распределения полиморфизмов гена VDR связана с принадлежностью носителей гена к монголоидным или же европеоидным группам.

Для монголоидных популяций показано, что фактор традиционного природопользования (земледелие, скотоводство, охота в сочетании с рыболовством в лесо-таёжной зоне) в исторической перспективе повлиял на распределение полиморфизмов гена VDR.

Проведение аналогичного исследования в популяциях большой европеоидной расы требует накопления данных о частотах полиморфизмов гена VDR в группах скотоводов и охотников-

рыболовов европеоидного происхождения. Ценный материал в этом отношении могут дать результаты палеогенетических исследований.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова (Козлов А.И., Вершубская Г.Г.), Программы фундаментальных исследований ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ и Государственного задания для ФГБНУ «МГНЦ».

Библиография

- Аксенова Е.А., Сильванович А.П., Михайловская А.В., Даниленко Н.Г. Особенности распределения частот полиморфных аллелей гена рецептора витамина D в популяциях этнических белорусов // Молекулярная и прикладная генетика, 2016. Т. 21. С. 71–80.
- Каримов Х.Я., Ибрагимов З.З., Мухамедов Р.С., Аширметов А.Х., Резванов А.С. с соавт. Исследование полиморфизма Taq-I гена рецептора витамина D (VDR) и определение его роли в патогенезе остеопороза // Журнал теоретической и клинической медицины, 2015. № 3. С. 29–33.
- Катаева Д.Г. Минеральный состав мяса диких копытных Дагестана // Проблемы развития АПК региона, 2019. Т. 2 (38). С. 218–222.
- Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лаверяшина М.Б., Остроухова И.О. Отражение особенностей традиционного питания в генофондах народов с лесо-таёжным типом природопользования // Вестник Московского университета. Серия XXIII: Антропология, 2020. № 3. С. 46–56. DOI: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056.
- Народы мира: историко-этнографический справочник. Ю.В.Бромлей (гл.ред.). М.: Советская энциклопедия. 1988. 624 с.
- Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских продуктов питания. М.: ДеЛи принт. 2002. 236 с.
- Чирич Е.Г., Бабина М.П. Изучение химического состава и пищевой ценности мяса диких животных // Ученые Записки Витебской академии ветеринарной медицины, 2014. Т. 50. № 1-1. С. 202–204.

Информация об авторах

Козлов Андрей Игоревич, д.б.н.; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;

Вершубская Галина Григорьевна; ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru;

Воронина Мария Михайловна; ORCID ID: 0009-0002-6840-7926; mybfisanihilist@yandex.ru;

Нагорная Елена Григорьевна; ORCID ID: 0009-0009-2984-573X; egnagornaya@hse.ru;

Балановская Елена Владимировна, д.б.н., профессор; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru.

Поступила в редакцию 16.06.2025,
принята к публикации 18.06.2025

Kozlov A.I.^{1, 2, 3)}, Vershubskaya G.G.¹⁾, Voronina M.M.³⁾,
Nagornaya E.G.⁴⁾, Balanovska E.V.³⁾

¹⁾ *Lomonosov Moscow State University, Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Mokhovaya st., 11, Moscow, 125009, Russia;*

²⁾ *International Laboratory for Social Integration Studies, National Research University Higher School of Economics, Myasnitskaya st., 11, of. 529, Moscow, 101000, Russia*

³⁾ *Research Centre of Medical Genetics, Moskvorechje st., 1., Moscow, 115478, Russia*

⁴⁾ *Faculty of Geography and Geoinformation Technology, National Research University Higher School of Economics, Myasnitskaya st., 20, Moscow, 101000, Russia*

GENOGEOGRAPHY OF VITAMIN D RECEPTOR DETERMINANTS (VDR GENE) IN EURASIAN POPULATIONS WITH DIFFERENT TYPES OF SUBSISTENCE ECONOMY

Introduction. *The body's ability to absorb vitamin D is determined, among other factors, by the activity of the vitamin D cellular receptor, which is encoded by the VDR gene. We considered intergroup differences in the carriage of VDR polymorphisms as the results of selection aimed at reducing the population frequencies of maladaptive variants. According to the literature, alleles A*Taql (rs731236), G*BsmI (rs1544410), C*Apal (rs7975232), and A*FokI (rs2228570) are identified as conditionally "risky" alleles associated with a decrease in bone mineral density and the development of osteoporosis. We hypothesized that the formation of the population specificity of VDR frequencies could be influenced by the traditional nutrition of the group, which was determined by belonging to the type of traditional economy (TTE).*

*Purpose of the study: to compare the frequencies of the A*Taql, G*BsmI, C*Apal, and A*FokI alleles of the VDR gene in indigenous groups with historically established economy systems oriented to the predominant use of products of agriculture, animal husbandry, or hunting in combination with fishing.*

Materials and methods. *Population VDR polymorphism was studied using 3463 DNA samples from 76 populations of indigenous Europeoid and Mongoloid populations of Eurasia. The populations were grouped into three categories based on their subsistence economy: "agriculturalists" (n = 49), "herders" (n = 13) and "hunters" (n = 14).*

Results. *The agricultural category contains both Mongoloid and Europeoid groups. The Mongoloid groups showed higher carriage of A*Taql and G*BsmI alleles than the Europeoid groups ($p=0.008$; $p < 0.0001$). Since the herders and hunters categories consist only of Mongoloid populations, further comparisons of allele frequencies by TTE were made between the Mongoloid groups. The TTE affiliation factor was significant for the frequencies of G*BsmI and A*FokI polymorphisms ($p=0.02$). Carriage of G*BsmI was lower in herders than in hunters ($p=0.02$). The frequency of A*FokI in the herders and hunters groups did not differ, but in both groups it was significantly ($p<0.05$) lower than in the agriculturalists group.*

Conclusion. *The distribution of VDR polymorphisms was related to race. In Mongoloid populations, TTE affiliation is a significant factor that affects the distribution of VDR polymorphisms. The frequencies of VDR polymorphisms in the herders and hunter-fisherman groups of Europeoid origin are yet to be studied. There are no sufficient data on the frequency of VDR polymorphisms in the herders and hunter-fisherman groups of Europeoid origin.*

Keywords: genetic diversity; human populations; mineral metabolism in bone; agriculturalists; herders; hunters

DOI: 10.55959/MSU2074-8132-25-3-6

References

- Aksyonova E.A., Silvanovich A.P., Mihailovskaya A.V., Danilenko N.G. Peculiarities of VDR gene polymorphic allele frequencies in populations of native Belarusians. *Molecular and Applied Genetics*, 2016, 21, pp. 71–80. (In Russ.).
- Karimov Kh.Ya., Ibragimov Z.Z., Mukhamedov R.S., Ashirmetov A.Kh., Rezvanov A.S. et al. Study of the Taq-I polymorphism of the vitamin D receptor gene (VDR) and determination of its role in the pathogenesis of osteoporosis. *J. Theor. Clin. Med.*, 2015, 3, pp. 29–33. (In Russ.).
- Kataeva D.G. Mineral composition of meat of wild ungulates of Dagestan. *Problems of the Regional Agro-Industrial Complex Development*, 2019, 2 (38), pp. 218–222.
- Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O. Gene pool reflects traditional diet peculiarities of ethnic groups practicing taiga-forest type of economy. *Moscow University Anthropology Bulletin [Vestnik Moscovskogo Universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya]*, 2020, 3, pp. 46–56. (In Russ.). DOI: 10.32521/2074-8132.2020.3.046-056.
- Peoples of the World: Historical and Ethnographic Handbook*. Yu.V.Bromley (editor-in-chief). Moscow, Soviet Encyclopedia Publ., 1988. 624 p. (In Russ.).
- Skurikhin I.M., Tuteljan B.A. *Chemical composition of food products in Russia*. Moscow, DeLi Print Publ., 2002. 236 p. (In Russ.).
- Chirich E.G., Babina M.P. Study of chemical composition and nutritional value of wild animal meat. *Sci. Notes Vitebsk Veterinary Acad.*, 2014, 50 (1-1), pp. 202–204. (In Russ.).
- Ahmed A.E., Sakhr H.M., Hassan M.H., El-Amir M.I., Ameen H.H. Vitamin D receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy. *Diabet. Metab. Syndr. Obes.*, 2019, 12, pp. 703–716. DOI: 10.2147/DMSO.S201525.
- Al-Ghafari A.B., Balamash K.S., Doghaither H.A.A. Relationship between serum vitamin D and calcium levels and Vitamin D Receptor gene polymorphisms in colorectal cancer. *BioMed Res. Internat.*, 2019, 1, pp. 1–7.
- Amar A., Afzal A., Hussain S.A., Hameed A., Khan A.R., et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis. *Urolithiasis*, 2020, 48 (5), pp. 385–401. DOI: 10.1007/s00240-019-01157-7.
- Amato M., Pacini S., Aterini S., Punzi T., Gulisano M., et al. Iron indices and vitamin D receptor polymorphisms in hemodialysis patients. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2008, 15 (2), pp. 186–190. DOI: 10.1053/j.ackd.2008.01.013.
- Ansari M.G.A., Mohammed A.K., Wani K.A., Hussain S.D., Alnaami A.M., et al. Vitamin D receptor gene variants susceptible to osteoporosis in Arab post-menopausal women. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2021, 43 (3), pp. 1325–1334. DOI: 10.3390/cimb43030094.
- Arai H., Miyamoto K.-I., Taketani Y., Yamamoto H., Iemori Y., et al. A Vitamin D Receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J. Bone Mineral Res.*, 1997, 12 (6), pp. 915–921. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.6.915
- Balanovska E.V., Zhabagin M.K., Agdzhoian A.T., Chukhrayeva M.I., Markina N.V., et al. Population biobanks: organizational models and prospects of application in gene geography and personalized medicine. *Russ. J. Genet.*, 2016, 12, pp.1371-1387.
- Banjabi A., Al-Ghafari A., Kumosani T., Kannan K., Fallatah S.M. Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*, 2020, 14 (4), pp. 22–28.
- Beckmann M., Václavík T., Manceur A., Šprtová L., von Wehrden H., et al. gIUV: A global UV-B radiation dataset for macroecological studies. *Methods Ecol. Evol.*, 2014, 5 (4), pp. 372–383.
- Bhanushali A.A., Lajpal N., Kulkarni S.S., Chavan S.S., Bagadi S.S., et al. Frequency of FokI and TaqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J. Hum. Genet.*, 2009, 15 (3), pp. 108–113.
- Bid H.K., Mittal K.B. Study of vitamin-D receptor (VDR) gene start codon polymorphism (Fok I) in healthy individuals from North India. *Indian J. Hum. Genet.*, 2003, 9 (2), pp. 51–54.
- Chen W.C., Chen H.Y., Hsu C.D., Wu J.Y., Tsai F.J. No association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms with calcium oxalate stone formation. *Mol. Urol.*, 2001, 5(1), pp. 7–10. DOI: 10.1089/109153601750124203.
- Chorti A., Achilla C., Tsalkatidou D., Moysidis M., Cheva A., et al. A pilot study of the association VDR polymorphisms with primary hyperparathyroidism. *In Vivo*, 2023, 37 (3), pp. 1111–1116. DOI: 10.21873/invivo.13186.
- Chowdhary R., Khan R.B., Masarkar N., Malik R., Goel S.K. An association of VDR gene polymorphism in hypovitaminosis D mediated secondary hyperparathyroidism in adolescent girls; a tertiary hospital study in Central India. *Steroids*, 2022, 185: 109054. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109054.
- Cocolos A.M., Muresan A., Carageorghopol A., Ghemigian M., Ioachim D., et al. Vitamin D status and VDR polymorphisms as prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *In Vivo*, 2022, 36 (5), pp. 2434–2441. DOI: 10.21873/invivo.12977.
- Colombini A., Brayda-Bruno M., Lombardi G., Croiset S., Vrech V., et al. FokI polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) and its association with lumbar spine pathologies in the Italian population: a case-control study. *PLoS ONE*, 2014, 9 (5): e97027.
- Djurovic J., Stamenkovic G., Todorovic J., Aleksic N., Stojkovic O. Polymorphisms and haplotypes in VDR gene are associated with female idiopathic infertility. *Hum. Fertil. (Camb.)*, 2020, 23 (2), pp. 101–110. DOI: 10.1080/14647273.2018.1515503.
- EIRawi H.A., Ghanem N.S., ElSayed N.M., Ali H.M., Rashed L.A., et al. Study of vitamin D level and Vitamin D Receptor polymorphism in hypothyroid Egyptian patients. *J. Thyroid Res.*, 2019: 3583250. DOI: 10.1155/2019/3583250.
- Falletti E., Bitetto D., Fabris C., Cussigh A., Fontanini E., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16 (24), pp. 3016–3024.
- Ferrari S., Rizzoli R., Manen D., Slosman D., Bonjour J.P. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J. Bone Miner. Res.*, 1998, 13 (6), pp. 925–930. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.6.925.
- Garnero P., Borel O., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict

bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J. Bone Mineral Res.*, 1995, 10 (9), pp. 1283–1288. DOI: 10.1002/jbmr.5650100902.

Gennari L., Becherini L., Mansani R., Masi L., Falchetti A., et al. Fok I polymorphism at translation initiation site of the Vitamin D Receptor Gene predicts bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal Italian women. *J. Bone Mineral Res.*, 1999, 14 (8), pp. 1379–1386.

Göring H. Vitamin D in nature: a product of synthesis and/or degradation of cell membrane components. *Biochemistry (Mosc)*, 2018, 83 (11), pp. 1350–1357. DOI: 10.1134/S0006297918110056.

Gunes S., Bilen C.Y., Kara N., Asci R., Bagci H., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urol. Res.*, 2006, 34 (1), pp. 47–52. DOI: 10.1007/s00240-005-0033-1.

Inoue N., Watanabe M., Ishido N., Katsumata Y., Kawagawa T., et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, 178 (2), pp. 262–269. DOI: 10.1111/cei.12420.

Ivanova J., Doukova P., Boyanov M., Popivanov P. FokI and BsmI polymorphisms of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in a random Bulgarian population sample. *Endocrine*, 2006, 29 (3), pp. 413–418.

Jain R. *When too much sun is never enough: Association of the VDR gene polymorphisms with insulin resistance*. PhD thesis. Auckland: Auckland University of Technology MAppSc, 2010. 172 pp.

Jafar T., Tripathi G., Mehndi A.A., Mandal K., Gulati S., et al. Vitamin D Receptor gene polymorphisms in Indian children with idiopathic nephrotic syndrome. *Int. J. Hum. Genet.*, 2009, 9, pp. 49–55.

Jafarpour A., Jazayeri S.M., Bokharaei-Salim F., Ataei-Pirkooh A., Ghaziasadi A., et al. VDR gene polymorphisms are associated with the increased susceptibility to COVID-19 among Iranian population: A case-control study. *Int. J. Immunogenet.*, 2022, 49 (4), pp. 243–253. DOI: 10.1111/iji.12585.

Ji G.-R., Yao M., Sun C.-Y., Li Z.-H., Han Z. BsmI, TaqI, Apal and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and risk of fracture in Caucasians: A meta-analysis. *Bone*, 2010, 47 (3), pp. 681–686.

Kaushik H., Mahajan R., Dabas G., Shrivastava N., Ashraf R., et al. A cross-sectional study to find association of VDR gene polymorphism with non-syndromic congenital ichthyosis and with vitamin D deficiency. *Arch. Dermatol. Res.*, 2023, 315 (3), pp. 551–557. DOI: 10.1007/s00403-022-02399-z.

Kozlov A.I., Vershubskaya G.G. Blood Serum 25-Hydroxyvitamin D in Various Populations of Russia, Ukraine, and Belarus: A Systematic Review with Elements of Meta-analysis. *Hum. Physiol.*, 2017, 43 (6), pp. 729–740. DOI: 10.1134/S0362119717060044.

Kozlov A.I., Vershubskaya G.G. Systematic review on vitamin D levels in various populations of the Russian North. *Hum. Physiol.*, 2019, Vol. 45 (5), pp. 565–575. DOI: 10.1134/S0362119719050062.

Kozlov A., Vershubsky G., Kozlova M. Indigenous peoples of Northern Russia: Anthropology and health. *Circumpolar Health Suppl.*, 2007, 1, pp. 1–184.

Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Nagornaya E.G., Voronina M.M., Pylev V.Yu., et al. Distribution of VDR Gene Polymorphisms in Northern Eurasia Populations. *Med. Res. Arc.*, 2024, 12 (10): 5897. DOI: 10.18103/mra.v12i10.5897.

Latacz M., Rozmus D., Fiedorowicz E., Snarska J., Jar-mołowska B., et al. Vitamin D Receptor (VDR) gene polymorphism in patients diagnosed with colorectal cancer. *Nutrients*, 2021, 13 (1): 200. DOI: 10.3390/nu13010200.

Leonard W.R., Sorensen M.V., Galloway V.A., Spencer G.J., Mosher M.J., et al. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. *Amer. J. Hum. Biol.*, 2002, 14 (5), pp. 609–620.

Lorentzon M., Lorentzon R., Nordström P. Vitamin D receptor gene polymorphism is related to bone density, circulating osteocalcin, and parathyroid hormone in healthy adolescent girls. *J. Bone Miner. Metab.*, 2001, 19 (5), pp. 302–307.

Magiełda-Stola J., Kurzawińska G., Ożarowski M., Karpiński T.M., Drews K., et al. The significance of VDR genetic polymorphisms in the etiology of preeclampsia in pregnant Polish women. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11 (9): 1698. DOI: 10.3390/diagnostics11091698.

Mahto H., Tripathy R., Das B.K., Panda A.K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2018, 21, pp. 468–476. DOI: 10.1111/1756-185X.13245.

Marasli E., Ozdolap S., Sarikaya S. Relationship between FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene and fibromyalgia syndrome. *Intern. J. Rheumatic Dis.*, 2016, 19, pp. 1063–1068.

Marozik P., Tamulaitiene M., Rudenka E., Alekna V., Mosse I., et al. Association of Vitamin D Receptor gene variation with osteoporosis risk in Belarusian and Lithuanian postmenopausal women. *Front. Endocrinol.*, 2018, 9: 305. DOI: 10.3389/fendo.2018.00305

Meng Y.F., Xin Q., Lu J., Xiao P., Li J. Association between single nucleotide polymorphisms in the vitamin D receptor and incidence of dry eye disease in Chinese Han population. *Med. Sci. Monit.*, 2019, 25, pp. 4759–4765. DOI: 10.12659/MSM.915434.

Mossetti G., Vuotto P., Rendina D., Numis F.G., Viceconti R., et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and tubular citrate handling in calcium nephrolithiasis. *J. Intern. Med.*, 2003, 253, pp. 194–200.

Murthykumar K., Arjunker R., Jayaseelan V.P. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and chronic periodontitis. *J. Investig. Clin. Dent.*, 2019, 10 (4): e12440. DOI: 10.1111/jicd.12440.

Munkhbayarlakh S., Kao H.F., Hou Y.I., Tuvshintur N., Bayar-Ulzii B., et al. 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.*, 2019, 12 (11): 100076. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100076.

Newmark H., Dantoft W., Ghazal P. Evolutionary origin of the interferon-immune metabolic Axis: the sterol-vitamin D link. *Front. Immunol.*, 2017, 8: 62. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00062.

Özaydin E., Dayangac-Erden D., Erdem-Yurter H., Derman O., Coşkun T. The relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and bone density, osteocalcin level and growth in adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.*, 2010, 23 (5), pp. 491–496.

Pakpahan C., Wungu C.D.K., Agustinus A., Darmadi D. Do Vitamin D receptor gene polymorphisms affect bone mass density in men?: A meta-analysis of observational studies. *Ageing Res. Rev.*, 2022, 75: 101571. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101571.

- Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 2010, 39, pp. 255–269. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.007.
- Rajaram M., Selvarajan S., Neelamegan R., Kama-lanathan S., Gunaseelan V., et al. Effects of genetic polymorphisms in vitamin D metabolic pathway on vitamin D level and asthma control in South Indian patients with bronchial asthma. *Lung India*, 2019, 36 (6), pp. 483–491. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_23_19.
- Randerson-Moor J.A., Taylor J.C., Elliott F., Chang Y.M., Beswick S., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur. J. Cancer*, 2009, 4 (18), pp. 3271–3281.
- Rasoul M.A., Haider M.Z., Al-Mahdi M., Al-Kandari H., Dhaunsi G.S. Relationship of four vitamin D receptor gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus susceptibility in Kuwaiti children. *BMC Pediatrics*, 2019, 19 (1): 71. DOI: 10.1186/s12887-019-1448-0.
- Rahman M.M., Nawfal T., Khabir F.A., Hosen M.B., Washif M., et al. Impact of vitamin D binding protein (GC) and vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism on the risk of developing preeclampsia. *Biochem. Biophys. Rep.*, 2023, 35: 101526. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101526.
- Rendina D., Mossetti G., Viceconti R., Sorrentino M., Castaldo R., et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology*, 2004, 64 (4), pp. 833–838. DOI: 10.1016/j.urology.2004.05.013.
- Ruggiero M., Pacini S., Amato M., Aterini S., Chiarugi V. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and nephrolithiasis. *Miner. Electrolyte Metab.*, 1999, 25 (3), pp. 185–190. DOI: 10.1159/000057443.
- Salimi S., Eskandari F., Rezaei M., Sandoughi M. Vitamin D Receptor rs2228570 and rs731236 Polymorphisms are susceptible factors for systemic lupus erythematosus. *Adv. Biomed. Res.*, 2019, 8: 48. DOI: 10.4103/abr.abr_19_19.
- Selvaraj P., Chandra G., Jawahar M.S., Rani M.V., Rajeshwari D.N., et al. Regulatory role of Vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI, TaqI, and FokI polymorphisms on macrophage phagocytosis and lymphoproliferative response to mycobacterium tuberculosis antigen in pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Immunol.*, 2004, 24 (5), pp. 523–532.
- Seo I.Y., Kang I.H., Chae S.C., Park S.C., Lee Y.J., et al. Vitamin D receptor gene Alw I, Fok I, Apa I, and Taq I polymorphisms in patients with urinary stone. *Urology*, 2010, 75 (4), pp. 923–927. DOI: 10.1016/j.urology.2009.10.006.
- Shahbazi S., Alavi S., Majidzadeh-A.K., Ghaffarpour M., Soleimani A., et al. BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer. *Med. Oncol.*, 2013, 30 (1): 393. DOI: 10.1007/s12032-012-0393-7.
- Sioka C., Papakonstantinou S., Markoula S., Gkartziou F., Georgiou A., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in multiple sclerosis patients in Northwest Greece. *J. Negative Res. BioMed.*, 2011, 10 (1): 3.
- Song D.K., Lee H., Hong Y.S., Sung Y.A. Vitamin D receptor and binding protein polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome: a case control study. *BMC Endocr. Disord.*, 2019, 19: 145. DOI.org/10.1186/s12902-019-0477-x
- Swapna N., Vamsi U.M., Usha G., Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J. Hum. Genet.*, 2011, 17 (3), pp. 201–206. DOI.org/10.4103/0971-6866.92104.
- Tokita A., Matsumoto H., Morrison N.A., Tawa T., Miura Y., et al. Vitamin D receptor alleles, bone mineral density and turnover in premenopausal Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11 (7), pp. 1003–1009. DOI: 10.1002/jbmr.5650110718.
- Uitterlinden A.G., Fang Y., van Meurs J.B.J., Pols H.A.P., van Leeuwen J.P.T.M. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene*, 2004, 338, pp. 143–156.
- Wang S., Wang X., Wu J., Lin Y., Chen H., et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and calcium urolithiasis in the Chinese Han population. *Urol. Res.*, 2012, 40 (4), pp. 277–284. DOI: 10.1007/s00240-011-0438-y.
- Yamagata Z., Myamura T., Iijima S., Asaka A., Sasaki M., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *The Lancet*, 1994, 344 (8928): 1027. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91690-x.

Information about the authors

Kozlov Andrew I., PhD, Dr.Sci.; ORCID ID: 0000-0002-6710-4862; dr.kozlov@gmail.com;

Vershubskaya Galina G., ORCID ID: 0000-0003-2452-1532; ggver@ya.ru;

Voronina Maria M., ORCID ID: 0009-0002-6840-7926; mybfisanihilist@yandex.ru;

Nagornaya Elena G., ORCID ID: 0009-0009-2984-573X, egnagornaya@hse.ru;

Balanovska Elena V., Dr.Sci., Professor; ORCID ID: 0000-0002-3882-8300; balanovska@mail.ru.

© 2025. This work is licensed under a CC BY 4.0 license