

Связь особенностей течения рассеянного склероза с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

К. В. Лунев

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить связь частоты обострений и темпов прогрессирования рассеянного склероза (РС) с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 90 больных с ремиттирующим течением РС. Все пациенты – европеоиды, родились и проживали в Алтайском крае Российской Федерации. Генотипирование проводили методом TaqMan-зондов.

Результаты. Обнаружен протективный эффект TT генотипа VDR FokI (rs2228570) в отношении риска нарастания инвалидизации более 0,75 балла в год по расширенной шкале инвалидизации ($p = 0,034$). Выявлен также протективный эффект TT генотипа полиморфизма TaqI (rs731236) относительно обострений РС чаще раза в год ($p = 0,041$). Не найдено ассоциаций особенностей течения РС с другими исследованными полиморфизмами.

Заключение. Можно полагать, что полиморфизмы VDR FokI (rs2228570) и TaqI (rs731236) могут влиять на течение ремиттирующего РС. Механизмы этих влияний могут включать модуляцию иммунно-воспалительных реакций в центральной нервной системе, являющихся ключевым звеном патогенеза РС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, витамин D, VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Association between course of multiple sclerosis and polymorphisms of calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

K. V. Lunev

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the relationship between the frequency of exacerbations and the rate of progression of multiple sclerosis (MS) and polymorphisms of the calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

Material and methods. Ninety patients with relapsing-remitting MS took part in the study. All patients are Caucasians, were born and lived in the Altai region of the Russian Federation. Genotyping was performed by TaqMan probes.

Results. A protective effect of the TT genotype VDR FokI (rs2228570) on the risk of increasing disability of more than 0.75 points per year according to the expanded disability scale was found ($p = 0.034$). The protective effect of the TT genotype of the TaqI polymorphism (rs731236) on exacerbations of MS more than once a year ($p = 0.041$) was also revealed. Associations of the MS course with other studied polymorphisms were not found.

Conclusions. It can be assumed that the VDR FokI (rs2228570) and TaqI (rs731236) polymorphisms may influence the course of relapsing-remitting MS. The mechanisms of these influences may include the modulation of immune-inflammatory responses in the central nervous system, which are a key link in the MS pathogenesis.

KEYWORDS: multiple sclerosis, vitamin D, VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Рассеянный склероз (РС) – мультифакторное хроническое заболевание с иммуновоспалительным и нейродегенеративным поражением центральной нервной системы, которое ведет к инвалидизации пациентов, преимущественно молодого, трудоспособного возраста [1–3]. Для РС характерно межиндивидуальное варьирование течения, характеризующееся различиями частоты обострений и темпов прогрессирования неврологических расстройств [4].

Среди большого количества факторов, потенциально связанных с риском и неблагоприятным течением РС, все большее внимание уделяется дефициту и недостаточности

витамина D. Согласно современным представлениям, витамин D – это стероидный гормон с многоэтапным метаболизмом и широким спектром биологических эффектов, включающим не только классические эффекты на метаболизм кальция, но и «неклассические» иммуномодулирующие влияния [5, 6].

В разных популяциях больных РС выявлен дефицит витамина D с распространенностью от 17 до 87% [7]. Полагают, что дефицит витамина D может влиять на риск и течение РС через ослабление иммуномодулирующего влияния биологически активной формы – кальцитриола [8–10].

Статус витамина D (обеспеченность организма витамином D) примерно на 65% зависит от генетических особенностей [11]. В свою очередь, около 90% генетической изменчивости статуса витамина D обусловлено однонуклеотидными полиморфизмами генов ферментов метаболизма этого витамина, а также генов рецепторов кальцитриола (*VDR*) FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) [11].

В связи с этим актуально исследование взаимосвязи особенностей течения РС с полиморфизмами генов, участвующих в рецепции биологически активной формы витамина D.

Цель исследования: оценить связь частоты обострений и темпов прогрессирования рассеянного склероза РС с полиморфизмами гена *VDR* FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232).

Материалы и методы

В одномоментное исследование было включено 90 больных с ремитирующим течением РС в стадии ремиссии. Критериями исключения были: прием препаратов витамина D и (или) его активных метаболитов независимо от их дозы на протяжении последних 3 месяцев; любые хронические заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек из-за их потенциальной способности приводить к нарушению метаболизма витамина D; аутоиммунные заболевания, помимо РС.

Диагностику РС проводили по критериям McDonald 2010 года [12]. Тяжесть клинического состояния и степень инвалидизации определяли по двухшкальной оценочной системе Куртцке [13], которая включает характеристику восьми функциональных систем (FS) и расширенную шкалу инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Все участники исследования по фенотипическим признакам – европеоиды, по этнической принадлежности – русские, родились и постоянно проживали на территории Алтайского края. Давность последнего связанного с обострением РС курса лечения препаратами глюкокортикоидов составляла 6 и более месяцев. Характеристика участников исследования приведена в таблице 1.

На основании данных ретроспективного анализа клинических особенностей течения РС из участников исследования были сформированы подгруппы: подгруппа с высокой скоростью прогрессирования заболевания (нарастание тяжести неврологических расстройств более 0,75 балла по EDSS в год): $n = 12$, подгруппа с низкой и умеренной скоростью прогрессирования заболевания (нарастание тяжести неврологических расстройств более 0,75 балла по EDSS в год): $n = 69$.

Также из общего количества больных РС были выделены подгруппы с высокой частотой обострений заболевания (одно и более обострение в год, $n = 26$) и с низкой или умеренной частотой обострений заболевания (менее одного обострения в год, $n = 51$). Часть участников были исключены из окончательного анализа связи полиморфиз-

мов гена *VDR* в отношении течения РС из-за отсутствия обострений или прогрессирования инвалидизации после постановки диагноза РС.

Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудниками Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). Для исследования полиморфизмов *VDR* FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232) ДНК выделяли из венозной крови стандартной процедурой, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующим гидролизом белков протеиназой K, очисткой ДНК фенол-хлороформом с осаждением этанолом. Генотипирование выполняли методом TaqMan-зондов на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

Статистический анализ результатов исследования проводили в программе Statistica 13.0 (StatSoft). Отношение шансов (ОШ) оценивали методом логистического регрессионного анализа. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проверяли по критерию хи-квадрат с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ). Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев. Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты

Не выявлено связи риска высокой скорости нарастания инвалидизации у больных РС (более 0,75 балла по EDSS в год) с аллелями и генотипами полиморфизмов *VDR* BSMI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) (табл. 2).

Напротив, обнаружен протективный эффект ТТ генотипа *VDR* FokI (rs2228570) в отношении риска высокой скорости нарастания инвалидизации (табл. 2).

Выявлен протективный эффект ТТ генотипа полиморфизма TaqI (rs731236) относительно обострений РС чаще раза в год. Не найдено ассоциации риска обострений РС с другими аллелями и генотипами полиморфизмов рецепторов кальцитриола *VDR* FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), ApaI (rs7975232), TaqI (rs731236) (табл. 3).

Отмечено разнонаправленное влияние аллелей Т и С полиморфизма TaqI (rs731236) на риск обострений заболевания (табл. 3).

Таблица 1
Характеристика участников исследования

Показатель	Больные РС, $n = 90$
Возраст, лет ($M \pm SD$)	34,78 \pm 8,40
Пол, мужчины : женщины	54 : 36
Возраст дебюта заболевания, лет ($M \pm SD$)	28,34 \pm 7,90
Длительность заболевания, лет ($M \pm SD$)	6,80 \pm 6,30
EDSS, баллов ($M \pm SD$)	1,93 \pm 1,30
Скорость прогрессирования заболевания, баллов в год ($M \pm SD$)	0,46 \pm 0,57

Таблица 2

Относительный риск высокой скорости нарастания инвалидизации в зависимости от аллелей и генотипа VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

Генотипы, аллели	Количество больных РС носителей аллели/генотипа, абс. (%)		Отношение шансов, среднее значение (95% ДИ)	Уровень значимости p
	Высокая СП, n = 12	Низкая и умеренная СП, n = 69		
VDR FokI (rs2228570)				
TT	5 (41,7)	10 (14,5)	0,24 (0,06–0,92)	0,034
CT	5 (41,7)	38 (55,1)	1,72 (0,49–6,06)	0,394
CC	2 (16,6)	21 (30,4)	2,19 (0,43–11,14)	0,338
T	15 (62,5)	58 (42,0)	0,16 (0,02–1,12)	0,061
C	9 (37,5)	80 (58,0)	6,32 (0,89–44,79)	0,061
VDR BSMI (rs1544410)				
AA	1 (8,3)	11 (16,0)	2,09 (0,24–18,45)	0,502
GA	6 (50,0)	29 (42,0)	0,73 (0,21–2,52)	0,608
GG	5 (41,7)	29 (42,0)	1,02 (0,30–3,47)	0,981
A	8 (33,3)	51 (37,0)	1,35 (0,22–8,20)	0,742
G	16 (66,7)	87 (63,0)	0,74 (0,12–4,51)	0,742
VDR TaqI (rs731236)				
CC	1 (8,3)	10 (14,5)	1,86 (0,21–16,62)	0,571
TC	6 (50,0)	27 (39,1)	0,64 (0,18–2,24)	0,482
TT	5 (41,7)	32 (46,4)	1,21 (0,34–4,27)	0,763
C	8 (33,3)	47 (34,1)	1,06 (0,18–6,36)	0,947
T	1 (66,7)	91 (65,9)	0,94 (0,16–5,60)	0,947
VDR ApaI (rs7975232)				
GG	2 (16,7)	17 (24,6)	1,63 (0,32–8,42)	0,551
AG	7 (58,3)	34 (49,3)	0,69 (0,20–2,45)	0,564
AA	3 (25,0)	18 (26,1)	1,06 (0,25–4,44)	0,937
G	11 (45,8)	68 (49,3)	1,32 (0,22–7,84)	0,754
A	13 (54,2)	70 (50,7)	0,76 (0,13–4,48)	0,754

Таблица 3

Относительный риск обострений рассеянного склероза чаще раза в год в зависимости от генотипа и аллелей VDR FokI (rs2228570), BSMI (rs1544410), TaqI (rs731236), ApaI (rs7975232)

Алель, генотип	Количество больных РС носителей аллели / генотипа, абс. (%)		Отношение шансов, среднее значение (95% ДИ)	Уровень значимости p
	Одно и менее обострения в год, n = 51	Одно и более обострения в год, n = 26		
VDR FokI (rs2228570)				
TT	8 (15,7)	7 (26,9)	0,50 (0,16–1,62)	0,244
CT	27 (52,9)	13 (50,0)	1,13 (0,43–2,94)	0,807
CC	16 (31,4)	6 (23,1)	1,52 (0,50–4,61)	0,448
T	43 (42,2)	27 (51,9)	0,43 (0,10–1,80)	0,242
C	59 (57,8)	25 (48,1)	2,30 (0,56–9,53)	0,242
VDR BSMI (rs1544410)				
AA	9 (17,6)	1 (3,8)	5,36 (0,62–46,43)	0,122
GA	23 (45,1)	11 (42,3)	1,12 (0,42–2,95)	0,816
GG	19 (37,3)	14 (53,8)	0,51 (0,19–1,35)	0,167
A	41 (40,2)	13 (25,0)	4,02 (0,87–18,65)	0,071
G	61 (59,8)	39 (75,0)	0,25 (0,05–1,15)	0,071
VDR TaqI (rs731236)				
CC	8 (15,7)	1 (3,8)	4,65 (0,53–40,80)	0,159
TC	24 (47,1)	9 (34,6)	1,68 (0,62–4,52)	0,297
TT	19 (37,3)	16 (61,6)	0,37 (0,14–1,00)	0,041
C	40 (39,2)	11 (21,2)	5,79 (1,14–29,27)	0,031
T	62 (60,8)	41 (78,8)	0,17 (0,03–0,87)	0,031
VDR ApaI (rs7975232)				
GG	11 (21,6)	7 (26,9)	0,75 (0,25–2,27)	0,600
AG	27 (52,9)	14 (53,8)	0,96 (0,37–2,53)	0,940
AA	13 (25,5)	5 (19,3)	1,44 (0,44–4,68)	0,541
G	49 (48,0)	28 (53,8)	0,61 (0,15–2,50)	0,482
A	53 (52,0)	24 (46,2)	1,65 (0,40–6,78)	0,482

Обсуждение результатов

В свете возрастающего интереса к раскрытию механизмов влияния кальцитриола на процессы аутоиммунного воспаления исследователями все чаще предпринимаются попытки выявления связи особенностей течения РС с полиморфизмами генов, вовлеченных в рецепцию витамина D. Проведенное исследование указывает на то, что у проживающих в Алтайском крае больных ремиттирующим РС полиморфизмы гена VDR (FokI rs2228570 и TaqI rs731236) при определенных условиях могут быть вовлечены в формирование индивидуального паттерна течения заболевания.

Следует отметить, что в настоящее время публикации по рассматриваемому вопросу немногочисленны, а вы-

воды авторов работ весьма противоречивы. Отдельными исследователями выявлены ассоциации неблагоприятного клинического течения РС с полиморфизмами генов рецепторов витамина D, что не согласуется с результатами нашего исследования [14–16].

Учитывая противоречивость имеющихся данных, нельзя исключить, что ассоциированные с гормональной функцией кальцитриола генетические факторы, влияющие на течение РС, так же, как и факторы риска РС, могут различаться в зависимости от генотипов и особенностей внешних факторов на территории проживания пациентов. Представляются актуальными дальнейшее накопление

и последующая систематизация фактов о генетических маркерах риска недостаточности кальцитриола и их связи с течением РС в различных регионах с учетом особенностей их инсоляции.

Актуальность рассматриваемой проблемы поддерживается данными о механизмах влияния кальцитриола на иммунокомпетентные клетки. Показано, что VDR опосредуют эффекты кальцитриола на Т- и В-лимфоциты, макрофаги, Трег-клетки [9, 17–19]. В ряде исследований на животных, а также в моделях *in vitro* показаны эффекты витамина D на активность Трег, сопровождающиеся подавлением воспалительного ответа клеток Th1 и стимуляцией клеток Th2, восстановлением противовоспалительного баланса Th1 и Th2 и увеличением экспрессии противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10), а также трансформирующего фактора роста (TGFβ-1) [19, 20].

Кроме того, есть основания полагать, что кальцитриол, помимо влияния на Т-клеточное звено иммунитета, может оказывать прямой эффект и на активность аутоагрессивных В-клеток благодаря наличию участков связывания VDR в области генов, участвующих в запуске и поддержании аутоиммунной реакции, – HLA-DRB1, CD40, CXCR4 и CXCR5 [9, 20, 21].

Заключение

Можно полагать, что полиморфизмы VDR FokI (rs2228570) и TaqI (rs731236) могут влиять на течение ремитирующего РС. Механизмы этих влияний могут включать модуляцию иммунно-воспалительных реакций в центральной нервной системе, являющихся ключевым звеном патогенеза РС.

Список литературы / References

1. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; (2–2): 92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
Boyko A. N., Gusev E. I. Current algorithms of diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on the individual assessment of the patient. Journal of Neurology and Psychiatry n. a. S. S. Korsakov. 2017; (2–2): 92–106. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172292-106>
2. Скоромец А. А., Тотолян Н. А., Барбас И. М. Рассеянный склероз: критерии диагноза и современная терапия. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2005; (3): 66–76.
Skoromets A. A., Totolyan N. A., Barbas I. M. Multiple sclerosis: Diagnostic criteria and modern therapy. New St. Petersburg Medical Gazette. 2005; (3): 66–76.
3. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 5-е изд. 2016; 272.
Schmidt T. E., Yakhno N. N. Multiple sclerosis: A guide for doctors. Moscow: MEDpress-inform, 5th ed. 2016; 272.
4. Рассеянный склероз. Клинические рекомендации. Всероссийское общество неврологов; Национальное общество нейрорадиологов; Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний; Российский комитет исследователей рассеянного

склероза. М., 2022. Дата размещения: 13.07.2022. ID:739. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/рассеянный-склероз-кр-рф-2022/17221>

- Multiple sclerosis. Clinical guidelines. All-Russian Society of Neurologists; National Society of Neuroradiology; Medical Association of Physicians and Centers for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases; Russian committee of researchers of multiple sclerosis. M., 2022. Placement date: 07/13/2022. ID:739. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/multiple-sclerosis-cr-rf-2022/17221>
5. Micléa A. A., Bagnoud M., Chan A., Hoepner R. Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2020; (11): 781. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00781>
6. Zahoor I. S., Haq E. Vitamin D and Multiple Sclerosis: An Update Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. Brisbane (AU): Codon Publications. 2017; Chapter 5. <https://doi.org/10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch5>
7. Mei I., Ponsonby A. L., Dwyer T. et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. J Neurol. 2007; (254): 581–590. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0315-8>
8. Cui X., Gooch H., Petty A. et al. Vitamin D and the brain: Genomic and nongenomic actions. Mol Cell Endocrinol. 2017; (453): 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>
9. Dankers W., Colin E. M., van Hamburg J. P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017; (7): 697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
10. Walsh J. S., Bowles S., Evans A. L. Vitamin D in obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; (6): 389–394. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
11. Ruiz-Ballesteros A. I., Meza-Meza M. R., Vizmanos-Lamotte B., et al. Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. Int J Mol Sci. 2020; (24): 9626. <https://doi.org/10.3390/ijms21249626>
12. Polman C. H., Reingold S. C., Banwell B., et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Annals of neurology. 2011; (2): 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
13. Kurtzke J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983; (11): 1444–1452. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
14. Agliardi C., Guerini F. R., Saresella M., et al. Vitamin D receptor (VDR) gene SNPs influence VDR expression and modulate protection from multiple sclerosis in HLA-DRB1*15-positive individuals. Brain, behavior, and immunity. 2011; (7): 1460–1467. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.015>
15. Niino M., Fukazawa T., Yabe I., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in multiple sclerosis and the association with HLA class II alleles. J. Neurol. Sci. 2000; (177/1): 65–71. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00336-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00336-1)
16. Křenek P., Benešová Y., Bienertová-Vašková J., Vašků J. The Impact of Five VDR Polymorphisms on Multiple Sclerosis Risk and Progression: A Case-Control and Genotype-Phenotype Study. J Mol Neurosci. 2018; 64 (4): 559–566. Doi: 10.1007/s12031-018-1034-1.
17. Lu M., Taylor B. V., Körner H. Genomic Effects of the Vitamin D Receptor: Potentially the Link between Vitamin D, Immune Cells, and Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2018; (9): 477. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00477>
18. de Abreu D. A. F., Eyles D., Feron F. Vitamin D, aneuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. Psychoneuroendocrinology. 2009; (Vol. 34, Suppl 1): 265–277. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.023>
19. Smolders J., Thewissen M., Peelen E et al. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2009; (Vol. 4, No. 8): e6635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006635>
20. Disanto G., Morahan J. M., Barnett M. H. et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. Neurology. 2012; (Vol. 78, No. 11): 823–832. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318249f6f0>
21. Jahromi S. R., Sahraian M. A. et al. Iranian consensus on use of vitamin D in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2016; (16): 76. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0586-3>

Статья поступила / Received 09.04.23

Получена после рецензирования / Revised 13.04.23

Принята к публикации / Accepted 16.04.23

Сведения об авторе

Лунев Константин Валерьевич, врач-невролог, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО. ORCID: 0000-0002-1875-3890

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Для переписки: Лунев Константин Валерьевич. E-mail: lunev-k@mail.ru

About author

Lunev Konstantin V., neurologist, assistant at Dept of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0002-1875-3890

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

For correspondence: Lunev Konstantin V. E-mail: lunev-k@mail.ru

Для цитирования: Лунев К. В. Связь особенностей течения рассеянного склероза с полиморфизмами гена рецептора кальцитриола VDR FokI (rs2228570), BSM1 (rs1544410), TaqI (rs731236), Apal (rs7975232). Медицинский алфавит. 2023; (14): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-18-21>.

For citation: Lunev K. V. Association between course of multiple sclerosis and polymorphisms of calcitriol receptor gene VDR FokI (rs2228570), BSM1 (rs1544410), TaqI (rs731236), Apal (rs7975232). Medical alphabet. 2023; (14): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-18-21>.

