

Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты

Костик М.М.¹, Щеплягина Л.А.², Ларионова В.И.³

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера», Санкт-Петербург, Россия

¹194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2; ²129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; ³196603, Санкт-Петербург, Пушкин, Парковая ул., 64–68

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, связанное с нарушением работы иммунной системы. Особенности течения ЮИА могут быть генетически детерминированы.

Цель исследования – дать оценку активности ЮИА у детей с *Apai* и *BsmI* полиморфными генотипами гена рецептора витамина D (VDR).

Материал и методы. В исследование включен 71 ребенок, страдающий ЮИА. На момент включения в исследование все пациенты находились в активном состоянии болезни. Оценка активности ЮИА осуществлялась при помощи наиболее часто используемых клинических и лабораторных показателей, в том числе суставного индекса Ричи (СИР), индексов JADAS10, JADAS27, JADAS71, CDAI, DAS и DAS28. Молекулярно-генетические исследования – определение *Apai* и *BsmI* полиморфизмов гена VDR при помощи полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Результаты исследования. Мальчики – носители генотипа *bb BsmI* полиморфного маркера гена VDR – имели достоверно более высокие показатели активности ЮИА, измеренного при помощи СИР ($p=0,03$), индексов DAS ($p<0,05$), JADAS10 ($p=0,04$), JADAS27 ($p=0,04$) и JADAS71 ($p=0,04$) по сравнению с носителями аллеля *B* (*BB+Bb* генотипы).

Заключение. Носительство генотипа *bb BsmI* полиморфного маркера гена VDR связано с высокой активностью ЮИА, что может рассматриваться как маркер неблагоприятного прогноза у мальчиков, больных ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит; воспаление; ген рецептора витамина D.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Костик ММ, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты. Современная ревматология. 2014;(3):28–33.

Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects

Kostik M.M.¹, Sheplyagina L.A.², Larionova V.I.³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ³G.I. Turner Pediatric Orthopedics Research Institute, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²61/2, Shchepkin St., Moscow 129110;

³64-68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory joint disease associated with impaired immune system performance. The specific features of JIA may be genetically determined.

Objective: to assess JIA activity in children with vitamin D receptor (VDR) gene *Apai* and *BsmI* polymorphism genotypes.

Subjects and methods. The investigation enrolled 71 patients with JIA. When included in the investigation, all the patients were in an active state of disease. JIA activity was assessed using the most commonly used clinical and laboratory indicators, including the Ritchie articular index (RAI), JADAS10, JADAS27, JADAS71, CDAI, DAS, and DAS28. Molecular genetic studies determined VDR gene *Apai* and *BsmI* polymorphisms by polymerase chain reaction, followed by restriction analysis.

Results. The boys who were carriers of a *bb BsmI* polymorphic marker in the VDR gene had a significantly higher activity of JIA measured by RAI ($p=0.03$), DAS ($p<0.05$), JADAS10 ($p=0.04$), JADAS27 ($p=0.04$), and JADAS71 ($p=0.04$) than those who were carriers of *B* allele (*BB + Bb* genotypes).

Conclusion. The carriage of the VDR gene *bb BsmI* genotype of the polymorphic marker is associated with high JIA activity, which may be regarded as a marker of poor prognosis in boys with JIA.

Key words: juvenile idiopathic arthritis; inflammation; vitamin D receptor gene.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Kostik MM, Sheplyagina LA, Larionova VI. Role of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis: Theoretical and practical aspects. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):28–33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-28-33>

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, поражающее детей в возрасте до 16 лет [1]. ЮИА — полиэтиологическое заболевание с многофакторным механизмом патогенеза. Важная роль в патогенезе заболевания принадлежит нарушению иммунитета. Хроническое воспаление при ЮИА связано с разными иммунопатологическими реакциями, такими как выработка аутоантител и аутореактивных клонов лимфоцитов, а также нарушением механизмов толерантности к собственным антигенам. Нарушение работы клеток иммунной системы проявляется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов. Механизмы нарушения физиологического контроля иммунной системы у пациентов с ЮИА до конца не выяснены. Постоянный поиск факторов, способных повлиять на иммунную систему и устранить дисбаланс в ее работе, позволил выявить связь дефицита витамина D с риском развития ряда аутоиммунных заболеваний. Витамин D способен регулировать функции иммунной системы, обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противоопухолевым эффектом. Наличие рецепторов к витамину D на большом количестве разных клеток (тимоциты, Т- и В-лимфоциты, клетки костного мозга, альвеолярные макрофаги) подчеркивает оправданность поиска его новых функций [2].

Работы, в которых подчеркивается роль витамина D в патогенезе любого воспаления, немногочисленны.

Иммунотропные эффекты витамина D реализуются при помощи его активной формы — кальцитриола, или 1,25-дигидроксивитамина D₃ [1,25(OH)2D₃]. Кальцитриол D₃ (D-гормон) взаимодействует с рецепторами на антигенпрезентирующих клетках, Т- и В-лимфоцитах [3] и способен подавлять созревание дендритных клеток, экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса, блокировать синтез молекул костимуляции и провоспалительных цитокинов [4, 5]. Показана роль D-гормона в поддержании баланса Т-лимфоцитов и формировании толерантности за счет увеличения числа Т-регуляторных лимфоцитов [6], стимуляции апоптоза активированных В-лимфоцитов, что приводит к уменьшению синтеза аутоантител [7].

D-гормон, проникая в ядро клетки, связывается со своим ядерным рецептором, который кодируется геном рецептора витамина D (*VDR*). Комплекс гормон–рецептор реализует свой эффект через систему транскрипционных факторов либо непосредственно связываясь с функционально-активными участками генов, что приводит к торможению синтеза провоспалительных цитокинов [8, 9].

Дефицит витамина D — достаточно распространенное явление среди пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями. На основании этих данных, а также экспериментальных работ, выполненных на животных, многие исследователи рассматривают витамин D как один из важных факторов, связанных с нарушением ауто толерантности [3] и развитием аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром [10, 11], системная красная волчанка [12], дерматомиозит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, псориаз и многие другие [13–15]. Противовоспалительный эффект витамина D продемонстрирован на примере связи высокой активности ревматоидного артрита у взрослых, а также выраженности болевого синдрома с наиболее низкими уровнями 25(OH)D₃ в крови [16]. На животных моделях системной

красной волчанки показано, что назначение витамина D уменьшает выраженность ряда проявлений болезни, однако эти данные не воспроизводимы у людей [17]. Исследования на мышинных моделях диабета показали, что NOD-мыши с дефицитом витамина D имели повышенный риск развития инсулинзависимого сахарного диабета [18], тогда как дотация витамина D уменьшала у них этот риск [19].

Вариабельность биологических эффектов витамина D связана с наличием более чем 245 полиморфизмов, часть из которых обладают известными биологическими эффектами, тогда как роль других в настоящее время не до конца изучена [20]. Большое число полиморфных генетических вариантов объясняет вариабельность и многообразие биологических свойств витамина D. Полиморфные генетические варианты могут оказывать как качественное, так и количественное влияние. Более низкий уровень 25(OH)D₃, а также большая частота дефицита витамина D (<20 нг/мл) были выявлены у носителей генотипа bb BsmI полиморфного маркера гена *VDR* [21]. Показано, что носительство полиморфных генетических вариантов сопряжено с разным уровнем витамина D [25-(OH)-D₃] в крови, снижение которого, как известно, связано с повышенным риском возникновения аутоиммунных заболеваний [22–24].

Предшествующие исследования показали наличие взаимосвязи между определенными полиморфизмами гена *VDR* и риском развития аутоиммунных заболеваний, таких как бронхиальная астма, целиакия, инсулинзависимый сахарный диабет [25–27], однако прямых доказательств влияния конкретных аллелей гена на механизм воспаления, а также на дисфункцию иммунной системы нет. Исследования, посвященные связи генетических полиморфизмов гена *VDR* и ЮИА, единичны и не дают ответа на этот вопрос.

Детский возраст пациентов, связь витамина D с ростом и развитием ребенка, становлением иммунной системы, а также известная роль его в патогенезе целого ряда воспалительных заболеваний послужили поводом к проведению данного исследования. Учитывая представленные данные, оправдан интерес к изучению роли отдельных полиморфизмов в патогенезе заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся воспалительной и иммунопатологической реакцией.

Целью нашего исследования было установление связи двух наиболее ассоциированных с развитием аутоиммунных заболеваний генетических полиморфизмов гена *VDR* с особенностями течения ЮИА.

Материал и методы. В исследование вошел 71 ребенок, страдающий ЮИА. На момент включения в исследование все пациенты находились в активной стадии заболевания. Для оценки активности ЮИА применяли такие показатели, как продолжительность утренней скованности, суставной индекс Ричи (СИР), число активных суставов, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, функциональный класс (ФК) по Штейнбрюкеры, показатели визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по мнению врача и родителей пациента, СОЭ, уровень СРБ. Общая оценка состояния пациента родителем, оценка боли, а также общая врачебная оценка заболевания производятся по 100-миллимитровой ВАШ, где оценка «0» обозначает отсутствие боли, активности заболевания, нормальное общее состояние, тогда как оценка «100» соответствует максимальной выраженности

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Характеристика основных индексов, применяемых для оценки ЮИА

Показатели	JADAS71	JADAS27	JADAS10	DAS28	CDAI
ООЗ врачом	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	–	ВАШ 0–10 см
ООЗ родителем пациента	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–10 см	ВАШ 0–1,4 см	ВАШ 0–10 см
Число активных суставов (диапазон)	0–71	0–27	0–10	–	–
ЧПС (диапазон)	–	–	–	28 суставов, квадратный корень	0–28
ЧБС (диапазон)	–	–	–	28 суставов, квадратный корень	0–28
Реактанты острой фазы (диапазон)	Нормализованная СОЭ (0–10)	Нормализованная СОЭ (0–10)	Нормализованная СОЭ (0–10)	Логарифм СОЭ	Нормализованная СОЭ (0–10)
Диапазон результатов	0–101	0–57	0–40	0,49–9,07	0–76

указанных параметров. Мы также использовали индексы DAS28, JADAS10, JADAS 27, 71 и CDAI.

Индекс Ричи характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 – нет боли; 1 – пациент говорит о том, что пальпация болезненна; 2 – пациент морщится; 3 – пациент отдергивает руку или отстраняется от исследователя. При определении ЧПС оценивали 44 сустава: 0 – нет припухлости, 1 – есть припухлость (видимая или пальпируемая); максимальное значение – 44 балла.

Для расчета индексов DAS (Disease Activity Score) и DAS28 используют формулу, содержащую следующий набор показателей: индекс Ричи, ЧПС, СОЭ (мм/ч), общая оценка здоровья (ООЗ) по 100-миллиметровой ВАШ. Для вычисления DAS и DAS28 использовали компьютерный алгоритм (www.das-score.nl):

DAS (4 параметра) = $0,53938 \cdot \sqrt{СИП} + 0,06465 \cdot (ЧПС44) + 0,330 \cdot \ln(СОЭ) + 0,224$;

$DAS28$ (4 параметра) = $0,56 \cdot \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \cdot (ЧПС28) + 0,70 \cdot \ln(СОЭ) + 0,014 \cdot ООЗ$ [28, 29].

Индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), применяемый для оценки активности ЮИА, существует в трех версиях – по числу суставов, оцениваемых в момент исследования (71, 27 или 10) [30]. Во всех трех версиях оцениваются ООЗ врачом по шкале ВАШ (0–10 см), ООЗ родителем пациента по ВАШ (0–10 см), число активных суставов и нормализованный показатель СОЭ, рассчитываемый по формуле: $(СОЭ, мм/ч - 20)/10$, при этом $СОЭ < 20$ мм/ч приравнивается к 0, а $СОЭ > 120$ мм/ч приравнивается к 120. Для расчета индекса CDAI (Clinical Disease Activity Index) используются те же два показателя – ООЗ врачом и родителем пациента по 10-сантиметровой ВАШ, а также ЧПС и ЧБС (0–28) [29–34]. Характеристика индексов дана в табл. 1.

Молекулярно-генетические исследования – определение AраI- и BsmI-полиморфизмов гена *VDR* – осуществляли по ранее описанным методикам при помощи полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Выбор данных полиморфизмов не случаен, так как ранее неоднократно была показана их роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. При наличии AраI-полиморфного сайта рестрикции продукт амплификации размером 740 пар оснований (п. о.) подвергался рестрикции с образованием фрагментов в 210 и 530 п. о., что позволило определять

следующие генотипы: AA (740 п. о.), Aa (210 п. о., 530 п. о., 740 п. о.) и aa (210 п. о. и 530 п. о.). При наличии BsmI-полиморфного сайта рестрикции продукт амплификации, размером 825 п. о., подвергался рестрикции с образованием фрагментов в 175 и 650 п. о., что позволило определять генотипы BB (825 п. о.), Bb (175 п. о., 650 п. о., 825 п. о.) и bb (175 п. о. и 650 п. о.). В связи с низкой встречаемостью полиморфного BB-генотипа BsmI-полиморфного маркера гена *VDR* как в нашей выборке ($n=2$), так и в популяции в целом сравнивали носителей аллеля B (BB- и Bb-генотипы) с носителями генотипа bb (т. е. не имеющими аллель B).

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0. Применялось несколько видов статистической обработки полученного материала: методы описательной статистики (определялись медиана и интерквартильный размах), χ^2 , точный критерий Фишера, для сравнения трех групп использовался ANOVA тест Краскела – Уоллеса, для сравнения двух групп – тест Манна – Уитни. Во избежание эффекта множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали девочки, большая часть пациентов были школьного возраста. По характеру суставного поражения преобладали больные с суставными формами артрита. Доля пациентов с наиболее тяжелой формой ЮИА (системный артрит) была сравнительно небольшой (5,6%), по сравнению с популяционными данными (до 15%). Системные глюкокортикоиды (ГК) получали 23,9% детей. Все пациенты имели выраженные клинические и лабораторные признаки активной стадии заболевания, такие как число активных суставов и ЧБС, продолжительность утренней скованности, высокие индексы активности заболевания. У большей группы пациентов был высокий ФК, отражающий степень повреждения суставов и наличие значимых функциональных нарушений. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по полу, возрасту и показателям активности ЮИА представлена в табл. 2.

При проведении сравнительного анализа ряда клинических, лабораторных и комбинированных показателей у носителей разных полиморфных генотипов выявлены половые различия между мальчиками и девочками. Из двух изучаемых нами полиморфизмов гена *VDR* только

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Демографические показатели, активность ЮИА (n=71)

Показатель	Значение
Возраст, годы	13 (9; 15)
Число девочек, n (%)	51 (71,8)
Субтип артрита, n (%):	
олигоартрит	37 (52,1)
полиартрит	30 (42,3)
системный артрит	4 (5,6)
Получали системные ГК, n (%)	17 (23,9)
Возраст дебюта, годы*	6,0 [3,0; 11,0]
Длительность ЮИА, годы*	4,0 [1,0; 7,0]
Продолжительность утренней скованности, мин*	30,0 [15,0; 210,0]
JADAS10*	9,5 [5,9; 16,2]
СДАГ*	13,5 [8,5; 27,2]
Число активных суставов*	3,0 [1,0; 8,0]
ЧБС	4,0 [2,0; 8,0]
ООЗ врача, мм ВАШ*	30,0 [20,0; 55,0]
ООЗ родителей, мм ВАШ*	30,0 [20,0; 55,0]
СИР*	6,0 [3,0; 18,0]
DAS*	2,42 [1,8; 4,0]
DAS28*	3,2 [2,4; 4,4]
ФК, n (%):	
I	37 (52,1)
II	21 (29,6)
III	12 (16,9)
IV	1 (1,4)
СОЭ, мм/ча	6,0 (4,0; 15,0)
Уровень СРБ, мг/л	3,5 (2,2; 6,0)

Примечание. * – данные представлены в виде: медиана [25-й; 75-й перцентили].

BsmI- полиморфизм оказался связан с различиями в активности ЮИА среди мальчиков. Мальчики с генотипом bb BsmI полиморфного маркера гена VDR имели более высокие показатели активности ЮИА, оцененной при помощи индексов активности, таких как СИР (см. рисунок), ин-

логическими факторами развития заболевания, однако они способны определять биологическую вариабельность генов, а также оказывать модулирующий эффект в «критические» периоды развития организма. В нашем исследовании bb-генотип BsmI полиморфного маркера гена VDR может рас-

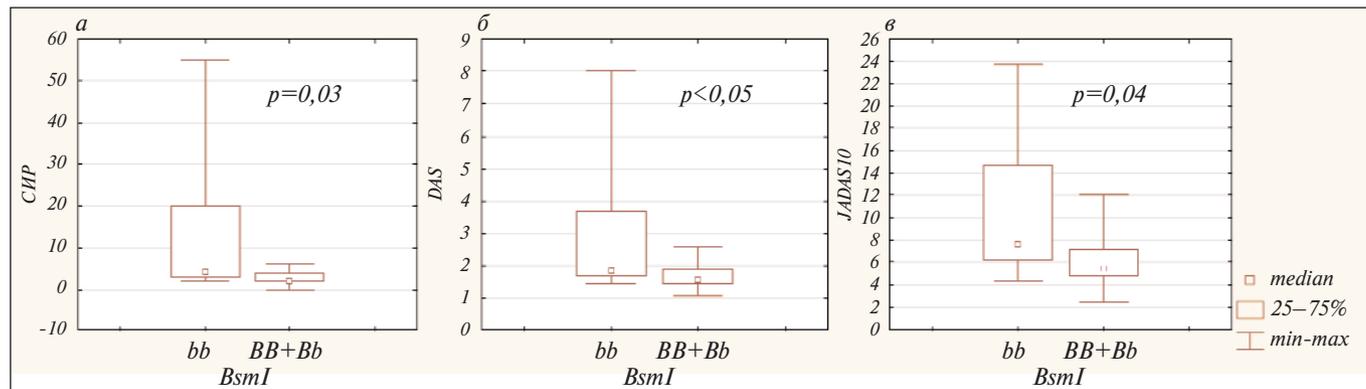
дексы DAS, JADAS10, JADAS27 (p=0,04) и JADAS71 (p=0,04), по сравнению с мальчиками, имевшими аллель В (BB+Bb генотипы). Связи АраI полиморфных генотипов гена VDR с параметрами активности ЮИА не выявлено. Низкие уровни витамина D, а также более высокая частота дефицита витамина D, ранее выявленная у носителей генотипа bb [21], могут объяснять наличие более высокой воспалительной активности у носителей генотипа bb гена VDR, страдающих ЮИА.

В нашем исследовании выявлены различия, связанные с полиморфными генотипами, только среди мальчиков, что согласуется с данными об особенностях течения ЮИА у мальчиков и девочек. За исключением системного подтипа, девочки чаще болеют ЮИА, чем мальчики.

При ЮИА генетические факторы способны по-разному реализовывать свои эффекты у девочек по сравнению с мальчиками. Показано, что девочки с ЮИА имели большую частоту HLA-G (14 п. о.) инсерционно-делеционного полиморфизма по сравнению со здоровыми сверстницами, при этом подобные изменения наблюдались только у девочек с ЮИА при любом субтипе болезни [35].

Аллель G и генотип GG VcII полиморфного маркера гена ГК-рецептора был ассоциирован с более высокой активностью только у девочек с ЮИА, что указывает на существование половых различий в реализации генетической программы [36].

Заключение. Полиморфные генетические маркеры не являются этиологическими факторами развития



СИР (а), индексы DAS (б) и JADAS10 (в) у мальчиков с BsmI-полиморфными генотипами VDR

смагиваться как маркер неблагоприятного прогноза у мальчиков с ЮИА. Раннее выявление пациентов с неблагоприятным течением заболевания позволило бы максимально рано оптимизировать терапию и повлиять на течение и исходы заболевания. Исследование уровней витамина D в

крови таких пациентов даст возможность более широко внедрять терапию витамином D, что сможет как повлиять на течение данного заболевания, так и уменьшить негативные последствия дефицита витамина D для развивающегося организма.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8).
- Malerba G, Pignatti PF. A review of asthma genetics: gene expression studies and recent candidates. *J Appl Genet*. 2005;46(1):93–104.
- Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(3):210–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken394>
- Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1–2):93–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2005.06.002>.
- Baekke F, van Etten E, Gysemans C, et al. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*. 2008;29(6):376–387. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.05.004>.
- Daniel C, Sartory NA, Zahn N, et al. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):23–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.107.127209>.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimm.179.3.1634>.
- Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol*. 2006;20(6):1231–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2006-0015>. Epub 2006 Feb 23.
- Altmuller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):936–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/324069>.
- Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):145–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.134817>.
- Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2007;1109:385–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1398.044>.
- Broder AR, Tobin JN, Putterman C. Disease-specific definitions of vitamin D deficiency need to be established in autoimmune and non-autoimmune chronic diseases: a retrospective comparison of three chronic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R191. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3161>.
- Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. *South Med J*. 2011;104(5):335–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.SMJ.0000397893.94525.0e>.
- Roth DE, Jones AB, Prosser C, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. *J Infect Dis*. 2008;197(5):676–80. DOI: 10.1086/527488.
- Bogunia-Kubik K, Middleton P, Norden J, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2008;35(3):207–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-313X.2008.00758.x>.
- Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):745–7.
- Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*. 1992;12(2):143–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916939209150321>.
- Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*. 2004;47(3):451–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1329-3>.
- Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys*. 2003;417(1):77–80.
- Vollmert C, Illig T, Altmüller J, et al. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis-exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(12):1841–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.02047.x>.
- Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr*. 2012 Jun 8;12:62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-12-62>.
- Swamy GK, Garrett ME, Miranda ML, Ashley-Koch AE. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birthweight among black mothers. *Am J Med Genet A*. 2011;155(6):1264–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33583>.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin D receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(7):259–65. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760\(98\)00065-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00065-4).
- Salamone LM, Glynn NW, Black DM, et al. Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *J Bone Miner Res*. 1996;11(10):1557–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650111024>.
- San-Pedro JI, Bilbao JR, Perez de Nanclares G, et al. Heterogeneity of vitamin D receptor gene association with celiac disease and type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 2005;38(6):439–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08916930500288455>.
- Li K, Shi Q, Yang L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):815–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11132.x>.
- Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskевичius V, et al. Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1079:327–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1375.050>.
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2625–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21235>.
- Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.
30. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24516>.
31. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S100–8.
32. Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(1):183–90.
33. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93–9.
34. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244–57. DOI: [10.1093/rheumatology/keg072](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072).
35. Veit TD, Vianna P, Scheibel I, et al. Association of the HLA-G 14-bp insertion/deletion polymorphism with juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens.* 2008;71(5):440–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01019.x>. Epub 2008 Mar 10.
36. Kostik MM, Klyushina AA, Moskalenko MV, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphism and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011 Jan 13;9(1):2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1546-0096-9-2>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.