

# Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, течением болезни и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*

Смагина И.В., Лунев К.В., Ельчанинова С.А.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Миниздрава России, Барнаул  
Россия, 656038, Барнаул, проспект Ленина, 40

Недавние систематические обзоры и метаанализ продемонстрировали, что данных для доказательства взаимосвязи рассеянного склероза (РС) и обеспеченности витамином D недостаточно.

**Цель исследования** – оценка связи статуса витамина D у больных РС с инсоляцией, течением заболевания и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*.

**Пациенты и методы.** В одномоментном исследовании участвовали родившиеся и проживающие в Алтайском крае Российской Федерации 90 больных ремиттирующим РС (основная группа) и 87 добровольцев, не страдающих РС (контрольная группа). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты и обсуждение.** Уровень 25(OH)D <30 нг/мл чаще встречался у больных РС по сравнению с контролем. Отсутствовали межгрупповые различия по времени пребывания на солнце на протяжении 6 мес до включения в исследование ( $p=0,020$ ). Уровень 25(OH)D был выше в период высокой инсоляции (с апреля по сентябрь) по сравнению с периодом низкой инсоляции (с октября по март) как у больных РС ( $p<0,005$ ), так и в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Не выявлено связи уровня 25(OH)D с проживанием в городе или селе, полом, возрастом дебюта РС, выраженностью неврологических расстройств, скоростью их прогрессирования, а также с аллелями риска РС гена *HLA-DRB1* (03, 13, 15).

**Заключение.** У больных РС чаще встречается недостаточность витамина D по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием. Маловероятно, что это обусловлено различиями в получаемой солнечной радиации. Окончательное заключение о связи витамина D с течением РС может быть сделано после появления результатов проспективного наблюдения.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; витамин D; инсоляция; *HLA-DRB1*.

**Контакты:** Инна Вадимовна Смагина; [siv7000@yandex.ru](mailto:siv7000@yandex.ru)

**Для ссылки:** Смагина ИВ, Лунев КВ, Ельчанинова СА. Статус витамина D у больных рассеянным склерозом: связь с инсоляцией, течением болезни и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):63–68.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-3-63-68

**Vitamin D status in patients with multiple sclerosis: an association with insolation, disease course, and *HLA-DRB1* gene polymorphism**

Smagina I.V., Lunev K.V., Elchaninova S.A.

Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul  
40, Lenin Prospect, Barnaul 656038, Russia

Recent systematic reviews and a meta-analysis have shown that there is insufficient evidence on the relationship of multiple sclerosis (MS) to vitamin D supplementation

**Objective:** to assess the relationship of vitamin D status in MS patients to insolation, disease course, and *HLA-DRB1* gene polymorphism.

**Patients and methods.** The one-stage study enrolled 90 patients with relapsing-remitting MS (a study group) and 87 volunteers without this disease (a control group). The enrolled were born and live in the Altai Territory of the Russian Federation. The serum level of 25(OH)D was measured by enzyme immunoassay.

**Results and discussion.** 25(OH)D <30 ng/ml was more common in patients with MS than that in the controls. There were no intergroup differences in the time spent in the sun for 6 months before inclusion in the study ( $p=0.020$ ). The level of 25(OH)D was higher in the high insolation period from April to September than that in the low insolation period from October to March in both patients with MS ( $p<0.005$ ) and controls ( $p<0.001$ ). There was no association of 25(OH)D levels with urban and rural residence, gender, age at MS onset, severity of neurological disorders, their progression rate, and MS risk alleles within the *HLA-DRB1* gene (03, 13, 15).

**Conclusion.** Vitamin D deficiency is more common in patients with MS than in those without this disease. This is unlikely to be due to the differences in the radiation received from the sun. The final conclusion on the relationship of vitamin D to MS can be made after obtaining the results of a prospective follow-up.

**Keywords:** multiple sclerosis; vitamin D; insolation; *HLA-DRB1*.

**Contact:** Inna Vadimovna Smagina; [siv7000@yandex.ru](mailto:siv7000@yandex.ru)

**For reference:** Smagina IV, Lunev KV, Elchaninova SA. Vitamin D status in patients with multiple sclerosis: an association with insolation, disease course, and *HLA-DRB1* gene polymorphism. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):63–68. **DOI:** 10.14412/2074-2711-2020-3-63-68

Рассеянный склероз (РС) – хроническое многофакторное заболевание ЦНС, характеризующееся аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным поражением с полиморфными клиническими проявлениями [1]. Полногеномными исследованиями установлено, что предрасполагающие к РС генетические особенности формируются сотнями как независимых, так и взаимодействующих полиморфных генов, большая часть которых связана с иммунной системой [2]. Наиболее сильное влияние на фенотипическую изменчивость риска РС (до 10,5%) оказывает носительство определенных аллелей гена *HLA-DRB1*, который кодирует бета-цепь антигена гистосовместимости класса II на антигенпредставляющих клетках [2].

В качестве внешних факторов риска РС рассматриваются редкое пребывание на солнце, низкая инсоляция территории проживания, загрязнение атмосферы выбросами промышленных предприятий и автомобильного транспорта, некоторые вирусные инфекции, ожирение и др. [1]. В последние годы интенсивно исследуется связь РС с обеспеченностью организма витамином D. Основным источником этого витамина для человека является синтез витамина D<sub>3</sub> в коже из 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетовой части спектра солнечного излучения [3]. Биологически активной формой витамина D, которая образуется в процессе метаболизма, является стероидный гормон – кальцитриол. Предполагается, что недостаточность этого гормона в сочетании с плейотропными эффектами, включающими не только регуляцию гомеостаза кальция, но и иммуномодуляцию, может влиять на инициацию и персистенцию иммунного воспаления и нейродегенерацию в ЦНС при РС [4]. Один из механизмов реализации этого влияния, вероятно, включает регуляцию витамин D-чувствительных генов иммунной системы, в частности гена *HLA-DRB1* [5].

Основанием для такого предположения стали данные немногочисленных проспективных наблюдений, указывающие на снижение риска возникновения РС по мере увели-

чения потребления витамина D [6], а также сообщения об ассоциации недостаточности витамина D у больных РС с частотой обострений заболевания, появлением новых очагов демиелинизации и увеличением объемов поражения головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии [7–9]. В ряде популяций, установлено, что уровень в плазме крови метаболита витамина D, используемого в качестве индикатора обеспеченности организма этим витамином, – 25-гидрокси-витамин D (25(OH)D) [3], значительно ниже у больных РС по сравнению с добровольцами, не страдающими этим заболеванием [10]. Вместе в тем продолжается дискуссия о причинах данного феномена и его связи со сниженной инсоляцией, ассоциированной с хорошо известным увеличением распространенности РС [4].

Недавно выполненные систематические обзоры и метаанализ результатов исследований показали, что данных для доказательства связи РС с обеспеченностью организма витамином D недостаточно [11, 12], что указывает на необходимость проведения дополнительных контролируемых исследований в этом направлении. С учетом многофакторного характера РС, различий генофонда населения, климатических и экологических условий мест проживания актуальным представляется изучение связи статуса витамина D и РС в разных регионах России.

**Цель** исследования – оценка связи статуса витамина D у больных РС с инсоляцией, течением заболевания и полиморфизмом гена *HLA-DRB1*.

**Пациенты и методы.** В исследовании участвовали 90 больных с ремитирующим РС в стадии ремиссии (основная группа) и 87 добровольцев, не страдающих РС (контрольная группа).

**Критериями не включения** в исследование являлись: аутоиммунные заболевания, помимо РС; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, почек; бариатрические вмешательства; прием лекарственных средств или пищевых добавок, содержащих витамин D и/или его активных метаболиты, на протяжении 3 мес до начала исследования. До-

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=87)	p
Возраст, годы, M±SD	34,8±8,4	34,6±12,2	0,269
Мужчины:женщины	36:54	41:46	0,364
Возраст дебюта заболевания, годы, M±SD	28,3±8,0		
Длительность заболевания, годы, M±SD	6,8±6,4		
EDSS, баллы, M±SD	1,9±1,3		
Скорость прогрессирования заболевания, баллы/год, M±SD	0,46±0,37		
Частота обострений РС, количество обострений/год, M±SD	0,68±0,50		
Пациенты, получающие ПИТРС, n (%), в том числе:	60 (66,7)		
терифлуномид	2 (2,2)		
интерферон бета-1b	7 (7,8)		
глатирамера ацетат	24 (26,7)		
интерферон бета-1a	27 (30,0)		
Пациенты, получающие препараты, не относящиеся к ПИТРС, n (%)	30 (33,3)		

полнительными критериями не включения были: дебют РС в возрасте до 18 лет; неврологические нарушения >6 баллов по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и обострение РС давностью <6 мес.

Все участники исследования родились и постоянно проживали на территории Алтайского края Российской Федерации, по фенотипическим признакам – европеоиды. Лечение препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), получала большая часть больных РС. Характеристика основной и контрольной групп представлена в табл. 1.

При диагностике РС использовали критерии McDonald 2010 г. [13], при оценке тяжести клинического состояния и степени инвалидизации – систему Куртцке (EDSS) [14]. Расчет скорости прогрессирования (СП) РС проводили посредством деления баллов EDSS на длительность болезни в годах на момент обследования. Медленная СП РС ( $\leq 0,25$  балла/год) установлена у 41 (45,5%) пациента, средняя ( $0,25 < СП \leq 0,75$  балла/год) – у 33 (36,7%) и высокая ( $> 0,75$  балла/год) – у 16 (17,8%).

Степень ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ) в соответствии с критериями ВОЗ [15].

Статус витамина D оценивали на основании рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [16] по концентрации 25(OH)D, которую измеряли в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов производства Euroimmun AG (ФРГ). Данные об инсоляции получены с сайта Национального управления по авиации и исследованию космического пространства США (<https://eosweb.larc.nasa.gov>).

Молекулярно-генетические исследования выполнены совместно с сотрудником Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) М.Л. Филиппенко. Выделение ДНК осуществляли с помощью стандартной процедуры, включающей отделение и лизирование клеток крови с последующими гидролизом белков протеиназой К, очисткой ДНК фенол-хлороформом с осаждением этанолом. Генотипирование выполняли методом TaqMan-зондов на амплификаторе iCycler iQ5 (Bio-Rad, США).

Для статистического анализа результатов исследования использовали программу Statistica 13.0 (Stat.Soft Inc., США). Оценку межгрупповых различий категориальных переменных проводили с помощью критерия Фишера. Различия количественных переменных двух независимых групп определяли по U-критерию Манна–Уитни, трех и более независимых групп – по H-критерию Краскела–Уоллиса, связи между переменными – по коэффициенту корреляции Спирмена (rs) и отношению шансов (ОШ). Соответствие распределения генотипов *HLA-DRB1* равновесию Харди–Вайнберга проверяли по критерию  $\chi^2$  в программе

Таблица 2. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в основной и контрольной группах, нг/мл

Группа обследованных	Основная группа	Контрольная группа	p
Вся группа, 1	26,1±6,9 (n=90)	33,4±8,9 (n=87)	<0,001
Мужчины, 2	25,1±6,5 (n=36)	34,2±8,6 (n=41)	<0,001
Женщины, 3	26,8±7,2 (n=54) p <sub>2-3</sub> =0,367	32,6±9,2 (n=46) p <sub>2-3</sub> =0,361	0,001

**Примечание.** Здесь и в табл. 4–6: представлена значимость различий между показателями основной и контрольной групп.

Таблица 3. Распределение обследованных основной и контрольной групп в зависимости от статуса витамина D

Статус витамина D	Концентрация 25(OH)D, нг/мл	Основная группа (n=90), n (%)	Контрольная группа (n=87), n (%)	p
Выраженный дефицит	<10	0	0	Н. о.
Дефицит	10–20	17 (18,9)	7 (8,0)	0,029
Недостаточность	20–30	48 (53,3)	25 (28,8)	<0,001
Адекватный уровень	>30	25 (27,8)	55 (63,2)	<0,001

**Примечание.** Н. о. – не определено из-за отсутствия соответствующего статуса среди участников исследования.

DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, ФРГ; <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Это соответствие установлено и для группы контроля ( $p=0,375$ ), и для основной группы ( $p=0,276$ ). Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ( $\pm SD$ ), в отдельных случаях – в виде 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты.** Установлено, что у больных РС по сравнению с контрольной группой уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже (табл. 2).

Дефицит, а также недостаточность витамина D зарегистрированы у части участников исследования в обеих группах (табл. 3). Однако у больных РС примерно в 2 раза чаще (у 72,2%) по сравнению с контролем (у 36,8%) встречался неадекватный уровень 25(OH)D, соответствующий дефициту или недостаточности витамина D. При логистическом регрессионном анализе установлено, что РС ассоциирован с низкой обеспеченностью организма витамином D (ОШ 4,31; 95% ДИ 2,29–8,12;  $p < 0,001$ ).

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови был выше и у мужчин, и у женщин группы контроля, чем в аналогичных подгруппах больных РС. Ни в одной из групп не найдено различий в уровне 25(OH)D между мужчинами и женщинами (см. табл. 2).

Статус витамина D у сельских и городских жителей был сходным как в контрольной группе, так и в группе больных РС (табл. 4).

С учетом географического положения Алтайского края рассчитаны среднемесячные значения суммарной солнечной радиации и выделены два календарных периода – с высокой (с апреля по сентябрь) и низкой (с октября по март) инсоляцией (табл. 5).

Таблица 4. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных основной и контрольной групп в зависимости от места проживания

Место проживания	Основная группа	Контрольная группа	p
Город, 1	26,6±6,3 (n=57)	32,9±9,2 (n=74)	<0,001
Село, 2	25,4±8,0 (n=33) p <sub>1-2</sub> =0,151	36,3±6,3 (n=13) p <sub>1-2</sub> =0,234	<0,001

Таблица 5. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных основной и контрольной групп в периоды с разными уровнями солнечной радиации

Период года	Суммарная солнечная радиация, кВт·ч/м <sup>2</sup> в сутки	Концентрация 25(OH)D, нг/мл		p
		основная группа	контрольная группа	
Апрель – сентябрь, 1	4,89±1,02	28,4±5,9 (n=39)	39,6±4,0 (n=27)	<0,001
Октябрь – март, 2	1,54±0,89 p <sub>1-2</sub> =0,002	24,4±7,2 (n=51) p <sub>1-2</sub> =0,005	30,6±9,1 (n=60) p <sub>1-2</sub> <0,001	<0,001

Таблица 6. ИМТ у обследованных основной и контрольной групп, кг/м<sup>2</sup>

Группа обследованных	Основная группа	Контрольная группа	p
Вся группа, 1	23,8±5,8 (n=90)	24,3±5,0 (n=87)	0,361
Мужчины, 2	24,6±8,3 (n=36)	26,6±4,2 (n=41)	0,002
Женщины, 3	23,2±3,4 (n=54) p <sub>2-3</sub> =0,618	22,2±4,7 (n=46) p <sub>2-3</sub> <0,001	0,040

Таблица 7. Корреляция концентрации 25(OH)D с клиническими характеристиками течения РС

Клиническая характеристика	Коэффициент корреляции Спирмена	p
Возраст дебюта заболевания, годы	-0,07	0,497
Длительность первой ремиссии, мес	0,11	0,368
Длительность заболевания, годы	0,14	0,180
Выраженность неврологических расстройств по EDSS, баллы	0,13	0,226
СП, баллы/год	-0,04	0,725
Частота обострений, обострений/год	0,02	0,860

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в период высокой инсоляции была выше, чем в период низкой инсоляции, как у больных РС, так и в контрольной группе при сохранении межгрупповых различий (см. табл. 5). По данным опроса участников исследования, не найдено различий между группами по времени пребывания на открытом для солнечного излучения пространстве на протяжении 6 мес, предшествовавших исследованию (2,6±1,7 и 2,9±2,0 ч/сут в основной и контрольной группах соответственно; p=0,020).

Суммарная солнечная радиация, полученная в период внутриутробного развития, была меньше у родившихся с апреля по ноябрь по сравнению с родившимися с декабря

по март (24,9; 95% ДИ 21,6–29,5 и 35,2; 95% ДИ 33,0–36,1 кВт·ч/м<sup>2</sup> в сутки соответственно; p=0,008). Однако различий по этому показателю между больными РС и представителями контрольной группы не найдено (p=0,535).

Средний ИМТ, превышающий норму (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), выявлен только у мужчин контрольной группы

(табл. 6). Это значение соответствовало избыточной массе тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и положительно коррелировало с ИМТ (rs=0,33; p=0,037) только в данной подгруппе. Подобной связи не выявлено у женщин в группе контроля, а также у мужчин и женщин, страдающих РС (rs=-0,074; p=0,633; rs=0,09; p=0,610; rs=-0,20; p=0,140 соответственно).

В группе больных РС не обнаружено связи уровня 25(OH)D с возрастом дебюта, длительностью первой ремиссии РС, выраженностью неврологических расстройств на момент обследования и оцененной ретроспективно СП заболевания (табл. 7).

Не выявлено различий в уровне 25(OH)D в сыворотке крови между подгруппами больных РС, получающих различные ПИТРС и не использующих эти препараты (H=1,71; p=0,888).

В проведенном ранее в Алтайском крае исследовании установлено, что аллелями риска РС являются *HLA-DRB1\*3*, *HLA-DRB1\*13* и

*HLA-DRB1\*15* [17]. Не обнаружено различий в уровне 25(OH)D у носителей этих аллелей и носителей других аллелей гена *HLA-DRB1* (табл. 8).

**Обсуждение.** Выявленная в Алтайском крае широкая распространенность неадекватной обеспеченности витамином D у больных РС по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием, согласуется с результатами обследования больных РС, проживающих на других территориях [4, 10].

Отсутствие различий в статусе витамина D между мужчинами и женщинами как в группе контроля, так и в основной группе позволяет полагать, что преобладание РС у женщин по сравнению с мужчинами, характерное для

Таблица 8. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови у больных РС – носителей аллелей *HLA-DRB1*, ассоциированных с риском развития РС

Аллель <i>HLA-DRB1</i>	Больные РС, n (%)	Концентрация 25(OH)D, нг/мл	p (между носителями аллелей)	p (по сравнению с носителями других аллелей <i>HLA-DRB1</i> )
03	14 (15,6)	27,6±7,9	H=0,48; p=0,781	0,531
13	5 (5,6)	28,4±5,0		0,384
15	46 (51,1)	27,1±6,6		0,460

всех изученных к настоящему времени популяций, включая популяцию Алтайского края [1, 18], не связано с различиями в статусе витамина D. Не найдено связи уровня 25(OH)D и с другой особенностью эпидемиологии РС в Алтайском крае – большей распространенностью РС в городах по сравнению с селами [18], возможно, обусловленной загрязнением атмосферы городов выбросами промышленных предприятий и транспорта.

Более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке крови как у больных РС, так и в группе контроля в период года с высокой инсоляцией по сравнению с периодом с низкой инсоляцией, очевидно, отражают стимулирующее воздействие солнечной радиации на биосинтез витамина D<sub>3</sub> в коже. В то же время эти результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о малой вероятности того, что уровень солнечной радиации и его сезонное варьирование в Алтайском крае являются факторами, определяющими более широкую распространенность недостаточности/дефицита витамина D у больных РС по сравнению с контролем. На это указывают сниженные уровни 25(OH)D у больных РС относительно группы контроля в каждом из выделенных периодов инсоляции.

В отдельных публикациях сообщалось о связи РС с суммарной солнечной радиацией, полученной в период внутриутробного развития, что гипотетически объясняют опосредованным влиянием инсоляции на формирование особенностей иммунореактивности, проявляющихся уже после рождения [19]. Однако, по данным систематического обзора и метаанализа, доказательств наличия такой связи все еще недостаточно [19]. В нашем исследовании, проведенном в Алтайском крае, такой связи не выявлено.

Судя по сопоставимости ИМТ у больных РС и у представителей контрольной группы, влиянием жировой ткани не может быть объяснена большая распространенность неадекватного статуса витамина D у больных РС. Это не противоречит данным о связи массы жировой ткани со статусом витамина D [20], поскольку повышенный ИМТ (избыточная масса тела), выявленный только у мужчин контрольной группы, положительно коррелировал с уровнем 25(OH)D. Возможно, связь метаболизма витамина D с жировой тканью проявляется лишь при избыточном накоплении этой ткани. Нельзя исключить и разнонаправленность влияния жировой ткани на уровень 25(OH)D при разных степенях ожирения.

Отсутствие связи уровня 25(OH)D с такими клиническими особенностями течения РС, как возраст дебюта заболевания, длительность первой ремиссии, выраженность неврологических расстройств, скорость их прогрессирования, согласуется с данными других авторов [21]. В целом результаты проведенных к настоящему времени наблюдений не позволяют сделать однозначного заключения об ассоциации клинических характеристик РС со статусом витамина D [4, 12].

Отсутствие особенностей статуса витамина D у носителей аллелей риска РС гена *HLA-DRB1* по сравнению с носителями других аллелей этого гена может указывать на независимость влияния на риск развития РС полиморфизма гена *HLA-DRB1* и дефицита витамина D, если последние имеются. Такое предположение высказано и другими исследователями [22], и оно, на наш взгляд, не противоречит данным о реализации иммуномодулирующего действия кальцитриола при РС через витамин D-чувствительные элементы в промоторной области гена *HLA-DRB1* [23]. Не исключено, что этот механизм может вносить вклад в благоприятное течение РС при приеме больными препаратов витамина D и его биоактивных метаболитов.

Отметим, что представленные результаты оценки статуса витамина D у больных РС с дебютом заболевания после 18 лет сходны с ранее полученными данными для пациентов детского возраста с РС в Алтайском крае [24].

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что в Алтайском крае у больных ремиттирующим РС с дебютом заболевания после 18 лет недостаточность/дефицит витамина D встречаются чаще, чем у индивидов, неотягаченных этим заболеванием. Это не может объясняться только зависимостью статуса витамина D от сезонно варьирующей инсоляции и/или времени и площади экспозиции солнечной радиации на поверхность тела. Маловероятна зависимость статуса витамина D от пола и массы жировой ткани при отсутствии ожирения как у больных РС, так и у жителей края, не страдающих этим заболеванием. Едва ли возможна и ассоциация недостаточности/дефицита витамина D с особенностями течения РС, дебютировавшего во взрослом возрасте, а также с носительством аллелей риска РС гена *HLA-DRB1*, в том числе *HLA-DRB1\*15*. Окончательный вывод о связи динамики нарастания неврологического дефицита при РС со статусом витамина D может быть сделан на основе результатов проспективного наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. [Shmidt TE, Jahno NN. *Rasseyannyi skleroz* [Multiple sclerosis]. Moscow: MEDpress-inform; 2016.]
2. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell*. 2018 Nov 29;175(6):1679-1687.e7. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.049. Epub 2018 Oct 18.
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan; 96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
4. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Oct; 20(4):329-35. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150357.
5. Agliardi C, Guerini FR, 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 Behav Immun*. 2011 Oct; 25(7):1460-7. doi: 10.1016/j.bbi.2011.05.015. Epub 2011 Jun 12.
6. Munger KL, Chitnis T, Frazier AL, et al. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Mar; 258(3):479-85. doi: 10.1007/s00415-010-5783-1. Epub 2010 Oct 14.
7. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Qu J, et al. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb; 82(2):189-95. doi: 10.1136/jnnp.2010.227942. Epub 2010 Nov 3.
8. Shahbeigi S, Pakdaman H, Fereshtehnejad SM, et al. Vitamin D<sub>3</sub> concentration correlates with the severity of multiple sclerosis. *Int J Prev Med*. 2013 May;4(5):585-91.
9. Wang C, Zeng Z, Wang B, Guo S. Lower 25-Hydroxyvitamin D is associated with higher relapse risk in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1): 38-43. doi: 10.1007/s12603-017-0894-3.
10. Mazdeh M, Seifrad S, Kazemi N, et al. Comparison of vitamin D<sub>3</sub> serum levels in newly diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med Iran*. 2013 May 30;51(5):289-92.
11. Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 24;9(9):CD008422. doi: 10.1002/14651858.CD008422.pub3.
12. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014. Epub 2017 Mar 29.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
14. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11): 1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
15. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. *World Health Organization*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>
16. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)].
17. Смагина ИВ, Ельчанинова СА, Золочкина АГ. Генетические факторы риска рассеянного склероза в популяции Алтайского края. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(5):42-5. [Smagina IV, Elchaninova SA, Zolovkina AG, et al. Genetic risk factors for multiple sclerosis in the population of Altay. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(5): 42-5. (In Russ.)].
18. Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Ельчанинова СА. Рассеянный склероз в Алтайском крае: результаты проспективного эпидемиологического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(2-2):7-11. [Smagina IV, Elchaninova EYu, Elchaninova SA. Multiple sclerosis in the Altai region of Russia: a prospective epidemiological study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119(2-2):7-11. (In Russ.)].
19. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr;84(4):427-32. doi: 10.1136/jnnp-2012-303934. Epub 2012 Nov 14.
20. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*. 2015 May;74(2):115-24. doi: 10.1017/S0029665114001578. Epub 2014 Oct 31.
21. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
22. Nolan D, Castley A, Tschochner M, et al. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2012 Aug 7;79(6):538-46. doi: 10.1212/WNL.0b013e318263c407. Epub 2012 Jul 11.
23. Ramagopalan SV, Mauger NJ, Handunnetthi L, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1\*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009 Feb; 5(2):e1000369. doi: 10.1371/journal.pgen.1000369. Epub 2009 Feb 6.
24. Смагина ИВ, Ельчанинова ЕЮ, Лунев КВ и др. Статус витамина D и полиморфизмы генов рецепторов кальцитриола VDR (rs1544410, rs2228570) у больных рассеянным склерозом с дебютом заболевания в детском возрасте. Неврологический журнал. 2018;23(3):138-43. [Smagina IV, Elchaninova EYu, Lunev KV, et al. The vitamin D status and the calcitriol receptor gene polymorphisms VDR (rs1544410, rs2228570) in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2018;23(3):138-43. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2020/30.04.2020/10.05.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Смагина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-7947-4529>

Лунев К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1875-3890>

Ельчанинова С.А. <https://orcid.org/0000-0003-2730-615X>