

Связь аллельных вариантов гена *VDR* с рассеянным склерозом

Бабенко С.А.¹, Алифирова В.М.², Орлова Ю.Ю.², Пузырёв В.П.^{1, 2}

Association between *VDR* polymorphism and multiple sclerosis

Babenko S.A., Alifirova V.M., Orlova Yu.Yu., Pusyryov V.P.

¹ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Бабенко С.А., Алифирова В.М., Орлова Ю.Ю., Пузырёв В.П.

Проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена *VDR* с рассеянным склерозом (РС). Показана связь аллельного варианта *VDR* T/t с заболеванием ($p < 0,05$). У больных РС вариант t/t оказался ассоциирован с количеством эозинофилов ($p < 0,05$). Аллельные варианты B/b и F/f связаны с показателями СОЭ, уровнем иммуноглобулина G и количеством CD16⁺-клеток ($p < 0,05$). Носители гаплотипа Btt *VDR* имеют повышенный, а btt — пониженный риск развития РС ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют предполагать роль указанных маркеров в развитии РС и типов его течения.

Genotypes and haplotypes frequencies for *VDR* polymorphisms in case-control studies of multiple sclerosis (MS) were investigated. Results show an association of *VDR* T/t variant with diseases ($p < 0,05$). This marker was also associated with amount of eosinophils in MS patients ($p < 0,05$). Polymorphisms B/b and F/f was associated with ESR level, IgG level and amount of the CD16⁺ cell ($p < 0,05$). We demonstrate that the Btt haplotype significantly higher observed at MS patients and btt — at healthy person. Received data allow suggests that the allele t *VDR* and Btt haplotype of *VDR* gene could increase susceptibility to MS and have influence on clinical manifestation of diseases.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее воспалительное и дегенеративное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся образованием множественных очагов демиелинизации в центральной нервной системе [3, 22]. Не вызывает сомнения, что РС является мультифакториальным заболеванием (МФЗ) и формируется при неблагоприятном сочетании у индивидуума комплекса средовых, генетических и эпигенетических факторов [8]. Причем влияние всех компонентов значимо, и на сегодняшний день нет убедительных доказательств в пользу преобладания какого-либо из них [13]. Согласно современным представлениям в генетике человека, подверженность индивидов к МФЗ определяется сочетанием вариантов генов, отдельные эффекты которых в отношении патологии

могут быть невелики. Наиболее распространенным приемом анализа генов-кандидатов является исследование их ассоциаций с клиническими фенотипами заболеваний [5]. Задачей исследователей при изучении РС является понимание не только самого механизма развития, но и факторов, определяющих ту или иную форму заболевания, тип течения, клинические особенности проявления и даже ответ на проводимую терапию. В качестве генов подверженности к РС преимущественно рассматриваются гены, так или иначе вовлеченные в иммунный ответ, гены миелина, некоторых гормонов, а также ряд генов, определяющих дегенеративные изменения (например, гены апоптоза) и ремиелинизацию [3, 19].

В последнее время в качестве важной иммунорегуляторной единицы внимание исследователей привлекает система витамина D [15]. Впервые о возможных иммунных функциях витамина

В было заявлено более 25 лет назад, а сейчас уже не вызывает сомнения, что витамин D имеет широкий ряд функций — контроль дифференцировки клеток, иммуномодуляция, ингибирование воспаления, контроль уровня гормонов [9, 10, 12, 15].

На модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) был установлен предупреждающий развитие процесса и даже лечебный эффект витамина D [14]. При РС отмечено положительное действие витамина D в комплексной терапии заболевания, в частности, показано, что его профилактическое назначение может предупредить развитие патологии [9]. Метаболизм витамина D прямо или косвенно регулируют более чем 200 генов. Наиболее активно изучаемым является ген рецептора витамина D — VDR, расположенный у человека в регионе 12q12–q14. Высокая полиморфность и активная вовлеченность белкового продукта в физиологические процессы у человека привлекают внимание исследователей к этому гену.

В связи с этим целью настоящего исследования стал анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена VDR с риском развития рассеянного склероза, а также особенностей течения заболевания у русских, проживающих на территории Томской области.

Материал и методы

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в Томске на базе НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Выборка больных РС составила 92 человека, обследованных в Томске на базе неврологической клиники и кафедры неврологии и нейрохирургии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ), русских по национальности, из них 61 (66%) женщина и 31 (34%) мужчина. Медиана возраста пациентов составляла 33 года. Диагноз РС всем больным устанавливался в соответствии с критериями Мак-Дональда [18]. В соответствии с Международной классификацией болезней у исследуемых пациентов выделялись три типа течения РС: ремиттирующий (РРС) — 63 человека (69%), вторично

прогрессирующий (ВПРС) — 11 (12%), первично прогрессирующий (ППРС) — 3 (3,3%) [24]. Случаев прогрессирующего с обострениями РС в данном исследовании не встречалось. В качестве контрольной выборки использовали образцы ДНК 113 здоровых русских, случайным образом отобранные из банка ДНК НИИ медицинской генетики СО РАМН, из них 68 (60%) женщин, 45 (40%) мужчин, медиана возраста составила 64 года. Все исследованные лица контрольной группы не имели по результатам клинического обследования неврологической патологии.

Для участия в исследовании у всех пациентов и лиц контрольной группы было получено информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН и СибГМУ. Исследовано три полиморфных маркера гена VDR — B/b, F/f и T/t. Все изученные варианты содержат однонуклеотидные замены (SNP). Вариант B/b расположен в 10-м интроне, F/f — во 2-м экзоне, T/t — в 9-м экзоне. Выделение ДНК проводили стандартным методом с использованием фенол-хлороформной очистки. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанные ранее [29]. Амплификат подвергали гидролизу рестриктазами FokI для полиморфного варианта F/f, BsmI для варианта B/b и TaqI — для T/t («СибЭнзим», Россия) при оптимальной для фермента температуре в течение 12 ч. Продукты рестрикции фракционировали в 3%-м агарозном геле, затем визуализировали в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе «VilbarLourmat» (Франция).

Соответствие распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга (РХВ) и сравнения частот аллелей в исследуемых группах анализировали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Использовали также двусторонний точный тест Фишера, в случае если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для множественного сравнения межпопуляцион-

ных различий применяли поправку Бонферрони [1].

Результаты и обсуждение

Отклонение от РХВ было показано в группе больных для варианта T/t ($\chi^2 = 7,487$; $p < 0,01$) за счет недостатка гетерозигот. Наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность составили соответственно $0,341 \pm 0,003$ и $0,487 \pm 0,013$. Отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой служит доказательством неслучайности браков между родителями больных и действия факторов популяционной динамики на гены, вовлеченные в патологический процесс при РС. Интересно, что подобное же отклонение от РХВ за счет недостатка гетерозигот нашли венгерские исследователи при изучении сахарного диабета 1 типа. Причем отклонение в этой работе наблюдалось и для больных, и для контрольной группы, а частота редкого аллеля t в обеих группах была близка к таковой в группе больных РС данного исследования ($0,410$ — контроль, $0,450$ — больные сахарным диабетом, $0,420$ — собственные данные, больные РС) [16].

При сравнении распределений генотипов и частот аллелей в выборках больных и здоровых лиц статистически значимые различия также наблюдались для полиморфного варианта T/t. При делении по типам течения РС наблюдалась ассоциация данного маркера с РРС и не наблюдалась с типами, связанными с прогрессированием (ППРС + ВПРС) (табл. 1). Сравнение указанного аллельного варианта в группах в зависимости от пола выявило ассоциацию только у больных РС женщин ($\chi^2 = 10,437$; $p < 0,01$), но не мужчин ($\chi^2 = 3,447$; $p = 0,208$).

Таблица 1

Сравнение случай — контроль для частот аллелей и генотипов гена VDR

Ген / полиморфизм	Тип течения	χ^2 для сравнения генотипов	χ^2 для частот аллелей	p по Фишеру для сравнения генотипов
VDR Bb	Общая группа	4,050	2,140	0,141
	РРС	5,128	2,206	0,089
	ППРС + ВПРС	0,363	0,104	0,778
VDR Ff	Общая группа	0,411	0,269	0,804
	РРС	1,044	0,794	0,569
	ППРС + ВПРС	0,629	0,268	0,845

VDR Tt	Общая группа	5,111	4,497*	0,089
	РРС	5,975	4,382*	0,050
	ППРС + ВПРС	1,156	0,561	0,554

* $p < 0,05$.

Во всех случаях ассоциация с РС обусловлена более высоким количеством гомозигот tt у больных по сравнению с контролем (рис. 1). Исключение составляет немногочисленная в представленной выборке группа больных с прогрессирующими типами течения болезни. Здесь генотип tt встречался практически с той же частотой, что и в контроле ($14,3$ и $11,5\%$ соответственно).

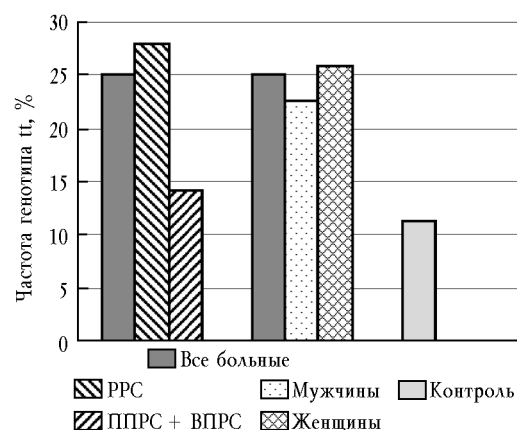


Рис. 1. Распределение частот гомозигот tt полиморфного варианта T/t VDR в разных группах больных РС и в контроле

О подобной ассоциации полиморфного маркера T/t VDR с РС сообщалось ранее при исследовании больных из Австралии [29]. Интересно, что в австралийском исследовании частота аллеля t и генотипа tt у больных в общей выборке, так же как и в настоящем исследовании, была достоверно выше, чем у здоровых (рис. 2).

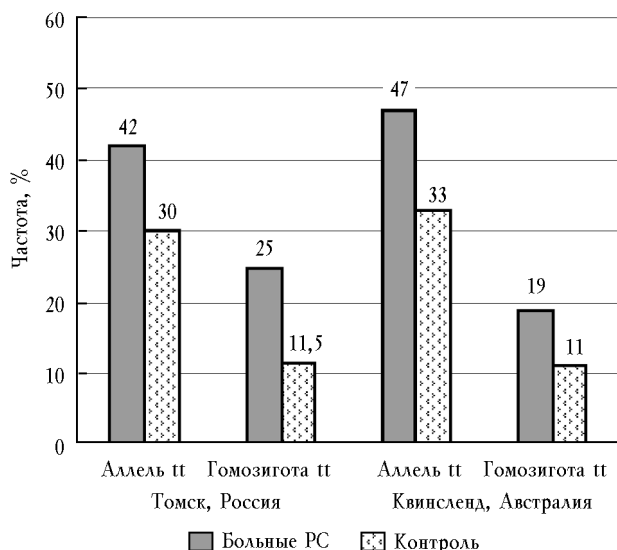


Рис. 2. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта T/t VDR в группах больных из Томска и Квинсленда (Австралия). Для сравнения случай – контроль $p < 0,05$

Необходимо отметить, что данные о влиянии полиморфных вариантов гена VDR на продукцию белка VDR спорны. С одной стороны, сообщалось о зависимости стабильности мРНК белка рецептора витамина D от аллельных вариантов Taq-полиморфизма, о зависимости продукции белка рецептора от аллелей Fok-полиморфизма и ряда новых полиморфных вариантов [21, 31, 33]. В частности, была показана связь нового полиморфизма rs3847987 в 3'-нетранслируемой области гена с уровнем активной формы витамина D в плазме [23]. С другой стороны, имеется достаточно данных о слабом воздействии или даже отсутствии такового полиморфизмов VDR на белковый продукт [12, 36]. Известно, что ассоциации генов с фенотипом болезни, а также ее отдельными признаками может быть обусловлена не только вовлеченностью белковых продуктов маркерного гена в процесс формирования патогенеза заболевания, но и неравновесием по сцеплению. Во втором случае конкретный ген или его продукты могут быть не связаны с возникновением и развитием заболевания и его клинических проявлений. Ассоциация здесь определяется дифференциальной приспособленностью носителей

сочетаний генетического маркера с известным или предполагаемым геном (генотипом) изучаемого заболевания [7]. Кроме того, связь генетического маркера с признаком может быть обусловлена генетической подразделенностью популяции.

Относительно связи витамина D, PC и полиморфных вариантов гена VDR выстраивается любопытная связь. Во-первых, имеется достаточно большое количество экспериментальных и клинических данных, отмечающих возможное участие витамина D и механизмов, им опосредуемых, в патогенезе РС. Сюда относятся эпидемиологические исследования, связывающие месяц рождения, особенности питания, уровень инсоляции в детстве [9, 25]. В ряде экспериментальных работ показано предупреждение развития заболевания и уменьшение его тяжести при уже сформированном процессе при назначении витамина D [10, 14]. И, наконец, показано, что витамин D может выступать в роли биологического ингибитора патологического воспалительного процесса при аутоиммунитете, а назначение витамина в некоторых исследованиях давало хороший результат при ремиттирующем типе течения РС [34]. Во-вторых, накоплено множество данных об ассоциациях самых различных заболеваний с полиморфными маркерами гена VDR. Сюда относятся инфекционные, онкологические, обменные, аллергические и аутоиммунные заболевания [6, 35]. Не исключено, что мы имеем дело с ситуацией, когда за участие витамина D в патогенезе РС отвечают совсем не те гены, которые изначально логически предполагались. И, наоборот, полиморфные варианты VDR, возможно, связаны с заболеванием через механизмы неравновесия по сцеплению посредством белков, не вовлеченных в витамин D-зависимый путь. Недавняя экспериментальная работа как раз показывает вариант такой связи – связь сигнального пути интерлейкина-10 и протективной роли витамина D при ЭАЭ [26].

Учитывая интерес к гену VDR, был проведен поиск ассоциаций с количественными признаками, характеризующими заболевание, – клиническое течение, показатели иммунного и биохими-

ческого статуса. Выявлена ассоциация T_{aq} -полиморфизма с количеством эозинофилов в периферической крови больных РС, русских по национальности. Так, у больных, носителей генотипа tt , среднее количество эозинофилов было в 2 раза выше, чем у пациентов, имевших в данном варианте аллель t в гомо- или гетерозиготном состоянии (табл. 2). Необходимо отметить, что патологического повышения количества эозинофилов — эозинофилии не было ни в одном из случаев. Оба показателя укладывались в пределы физиологической нормы (1–5%). Тем не менее этот факт заслуживает внимания, учитывая, что

одна из основных функций эозинофилов — детоксикация и фагоцитоз [4]. Описано цитотоксическое действие белков гранул эозинофилов [11], которое может быть актуальным и при РС. Известно, что эозинофилы являются одними из главных продуцентов $IL-4$ — ключевого цитокина дифференциации между T_{H1} - и T_{H2} -ответом. В целом точная роль эозинофилов при РС до конца не ясна, однако исследования смежных патологий, в частности оптического миелита Дэвика, позволяют судить о том, что эта роль может иметь значение в патогенезе РС [17].

Таблица 2

Количественные лабораторные признаки в общей группе больных в зависимости от генотипов *VDR*

Ген	Полиморфизм	Признаки	Генотипы		<i>p</i>
<i>VDR</i>	<i>B/b</i>	СОЭ, мм/ч	<i>BB+Bb</i>	<i>bb</i>	0,02
			9,90 ± 0,98 <i>N</i> = 39	6,10 ± 0,99 <i>N</i> = 16	
	<i>F/f</i>	CD16 ⁺ , ·10 ³ /Л	<i>FF</i>	<i>Ff+ff</i>	0,03
			0,30 ± 0,03 <i>N</i> = 34	0,20 ± 0,03 <i>N</i> = 20	
	<i>T/t</i>	IgG, г/л	<i>TT</i>	<i>Tt+tt</i>	0,01
			15,10 ± 1,36 <i>N</i> = 15	10,80 ± 0,95 <i>N</i> = 41	
		Количество эозинофилов, %	<i>TT</i>	<i>Tt+tt</i>	0,04
			3,00 ± 0,61 <i>N</i> = 22	1,60 ± 0,31 <i>N</i> = 34	

Варианты *B/b* и *F/f* в общей группе больных оказались связанными с признаками, характеризующими воспаление. Редкий аллель *B* *Bsm*-полиморфизма оказался связан с повышением СОЭ. Также у лиц, гомо- или гетерозиготных по аллелю *B*, наблюдалось достоверное увеличение количества клеток с фенотипом CD16⁺ в плазме, что является показателем активации естественной цитотоксичности. Больные, носители более частой гомозиготы *FF* *Fok*-полиморфизма, имели более высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) G в плазме, чем другие пациенты (табл. 2).

Полиморфные варианты *B/b* и *T/t* гена *VDR* находятся в высокой степени неравновесия по сцеплению между собой (табл. 3).

Таблица 3

Неравновесие по сцеплению между парами полиморфных вариантов гена *VDR* в контрольной группе, χ^2

Полиморфный	D'
-------------	------

вариант	<i>Bb</i>	<i>Ff</i>	<i>Tt</i>
<i>Bb</i>	—	−0,32	0,97
<i>Ff</i>	6,74	—	−0,36
<i>Tt</i>	129,7	6,89	—

Примечание. D' — мера неравновесия по сцеплению.

Следующим этапом исследования явилось объединение изученных маркеров в гаплотипы и анализ ассоциации гаплотипов *VDR* с риском развития РС. Наиболее часто в настоящем исследовании встречались гаплотипы *bFT* и *bTt* (31,3 и 28,1% соответственно), ассоциированный с заболеванием гаплотип *bTt* оказался на четвертом месте по встречаемости (9,9%), а наиболее редкими оказались гаплотипы *bTt* и *bFt* (1,3 и 0,003% соответственно) (рис. 3). У больных достоверно чаще встречался гаплотип *bTt* и реже — гаплотип *bTt* (рис. 4).

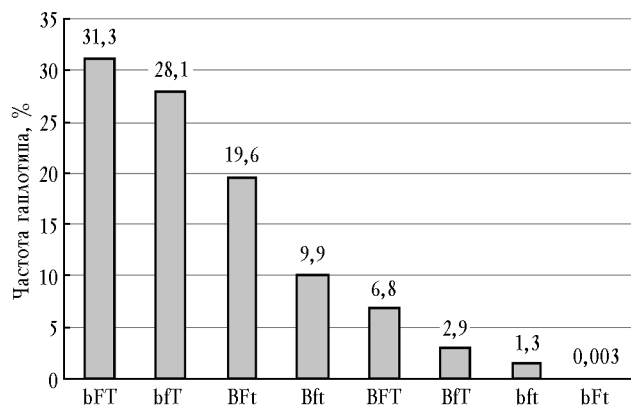


Рис. 3. Частоты галлотипов гена VDR в популяционной выборке русских г. Томска

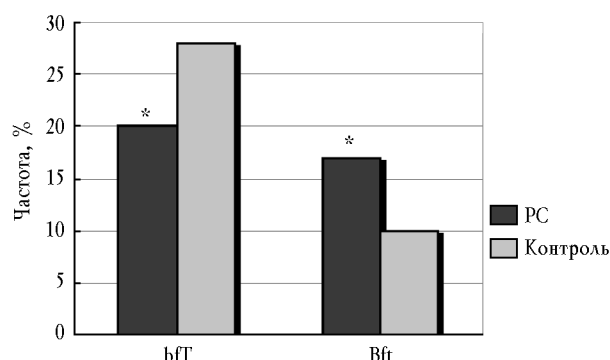


Рис. 4. Частоты галлотипов гена VDR у больных РС и в контроле:

* $p = 0,03$ при сравнении случай — контроль

Таким образом, учитывая довольно высокую частоту указанных галлотипов в популяции, можно предполагать повышающее риск развития заболевания влияние одного галлотипа (Bft) и протективное — другого (bFT). При РС анализ галлотипов VDR ранее не проводился, однако есть данные по другой патологии. В частности, полученные в настоящей работе результаты согласуются с данными метаанализа ассоциативных исследований VDR при остеопорозе. По данным этого исследования, со снижением костной плотности оказался ассоциирован галлотип Bt [30]. Учитывая важность витамина D для костной плотности, можно предполагать функциональную значимость аллелей в и t. Необходимо отметить, что метаанализ, проведенный двумя годами позже, подобной ассоциации не выявил [32]. Галлотипы VDR исследовались при широком спектре патологии [20, 23, 27,

28]. Данные проведенных исследований различны, и свести их в единую концепцию проблематично. Например, галлотип bF оказался ассоциирован с раком толстого кишечника и прямой кишки и, напротив, показал протекторный эффект при раке предстательной железы [20, 28]. В целом предполагается возможность специфического воздействия полиморфизмов и галлотипов VDR на различные ткани, а возможно, и на различные заболевания [36]. Данные, полученные в настоящем исследовании при изучении РС, наиболее близки в этом случае к данным, полученным при изучении остеопороза.

Литература

1. Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.
2. Гусев Е.И., Демин Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. М.: Нефть и газ, 1997. 463 с.
3. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Рассеянный склероз: основные аспекты патогенеза // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Миклош, 2004. С. 60—74.
4. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. (ред.) Патолофизиология: учебник для медицинских вузов. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 716 с.
5. Пузырёв В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука; Сиб. предприятие РАН, 1997. 224 с.
6. Пузырёв В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. 320 с.
7. Сергеев А.С., Богадельникова И.В., Агапова Р.К., Перельман М.И. Анализ уровней гетерозиготности по локусам PI, TF, PGM1, ACP1, HP, GC, GLO1, C3 и ESD у больных туберкулезом легких с различной эффективностью лечения // Генетика. 2001. Т. 37. № 12. С. 1673—1680.
8. Baranzini S.E., Oksenberg J.R., Hauser S.L. New insights into the genetics of multiple sclerosis // J. Rehabil. Res. Dev. 2002. V. 39 (2). P. 201—209.
9. Brown S.J. The Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis // The Annals of Pharmacotherapy. 2006. V. 40. № 6. P. 1158—1161.
10. Cantorna M.T., Hayes C.E., DeLuca H.F. 1,25-DihydroxyvitaminD3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci. 1996. V. 93. P. 7861—7864.
11. Corrigan C.J., Kay A.B. T-cell/eosinophil interactions in the induction of asthma // Eur. Respir. J. 1996. Suppl. 22. P. 72—78.
12. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2005. V. 289. P. 8—28.
13. Ebers G.C. Environmental factors and multiple sclerosis // Lancet Neurol. 2008. V. 7 (3). P. 268—277.

14. **Garcion E.** Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis in rat by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ leads to early effects within the central nervous system // *Acta Neuropathol.* 2003. V. 105. P. 438—448.
15. **Griffin M.D., Xing N., Kumar R.** Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation // *Ann. Rev. Nutr.* 2003. V. 23. P. 117—145.
16. **Gyorffy B., Vasarhelyi B., Krikovszky D.** Gender-specific association of vitamin D receptor polymorphism combinations with type 1 diabetes mellitus // *European Journal of Endocrinology.* 2002. V. 147. P. 803—808.
17. **Lucchinetti C.F., Mandler R.N., McGavern D. et al.** A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica // *Brain.* 2002. V. 125. № 7. P. 1450—1461.
18. **McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al.** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2000. V. 5. P. 121—127.
19. **McElroy J.P., Oksenberg J.R.** Multiple sclerosis genetics // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008. V. 318. P. 45—72.
20. **Mikhak B., Hunter D.J., Spiegelman D.** Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and haplotypes, interactions with plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D, and prostate cancer risk // *The Prostate.* 2007. V. 67. № 9. P. 911—923.
21. **Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. et al.** Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles // *Nature.* 1994. V. 367. P. 284—287.
22. **Noseworthy J.H., Lucchinetti C.F., Rodriguez M., Weinshekner B.G.** Multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 938—952.
23. **Ramos-Lopes E.** Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1079. P. 327—334.
24. **Rudick R.R., Cohen A.J. et al.** Management of multiple sclerosis // *New Engl. J. Med.* 1997. V. 337. № 22. P. 1604—1611.
25. **Sadovnick A.D., Duquette P., Herrera B. et al.** Timing-of-birth effect on multiple sclerosis clinical phenotype // *Neurology.* 2007. V. 69. P. 60—62.
26. **Spach K.M., Nashold F.E., Dittel B.N., Hayes C.E.** IL-10 Signaling is essential for 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ — mediated inhibition of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2006. V. 177. P. 6030—6037.
27. **Stefaniae M., Karner I., Glavas L. et al.** Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism with Susceptibility to Graves Disease in Eastern Croatian Population: Case-control Study // *Croat. Med. J.* 2005. V. 46 (4). P. 639—646.
28. **Sweeney K., Curtin K., Murtaugh M.A. et al.** Haplotype Analysis of Common Vitamin D Receptor Variants and Colon and Rectal Cancers // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2006. V. 15. P. 744—749.
29. **Tajouri L., Ovcaric M., Curtain R. et al.** Variation in The Vitamin D Receptor Gene is Associated With Multiple Sclerosis in an Australian Population // *Journal of Neurogenetics.* 2005. V. 19 (1). P. 25—38.
30. **Thakkestian A., D'Este C., Attia J.** Haplotype analysis of VDR gene polymorphisms: a meta-analysis // *Osteoporos Int.* 2004. V. 15 (9). P. 729—734.
31. **Ukaji M., Saito Y., Fukushima-Uesaka H.** Genetic variations of VDR/NR1H1 encoding vitamin D receptor in a Japanese population // *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007. V. 22 (6). P. 462—467.
32. **Uitterlinden A.G., Ralston S.H., Brandi M.L. et al.** The Association between Common Vitamin D Receptor Gene Variations and Osteoporosis: A Participant-Level Meta-Analysis // *Ann. Intern. Med.* 2006. V. 145. P. 255—264.
33. **Whitfield G.K., Remus L.S., Jurutka P.W. et al.** Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. V. 177 (1—2). P. 145—159.
34. **Wingerchuk D.M., Lesaux J., Rice G.P.A. et al.** A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for relapsing—remitting multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. V. 76. P. 1294—1296.
35. **Zemunik T., Skrabic V., Boraska V. et al.** FokI Polymorphism, vitamin D Receptor, and interleukin-1 receptor haplotypes are associated with type 1 diabetes in the Dalmatian population // *Journal of Molecular Diagnostics.* 2005. V. 7. № 5. P. 600.
36. **Zmuda J.M., Cauley J.A., Ferrell R.E.** Molecular Epidemiology of Vitamin D Receptor Gene Variants // *Epidemiol Rev.* 2000. V. 22. № 2. P. 203—217.