

## ВИТАМИН D И АВТОИМУННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Р. Михайлов<sup>1,2</sup>, Б. Пенчева<sup>1</sup>, Д. Стоева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СМДЛ „РАМУС“ ООД

<sup>2</sup>МК „Й. Филаретова“, МУ – София

## VITAMIN D AND AUTOIMMUNE DISEASES

R. Mihaylov<sup>1,2</sup>, B. Pencheva<sup>1</sup>, D. Stoeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Independent Medical Diagnostic Laboratory "Ramus" OOD

<sup>2</sup>Medical College "Y. Filaretova", Medical University – Sofia

<b>Резюме:</b>	Ролята на витамин D за калциевата хомеостаза и диференциацията на остеокластите е добре проучена. Последните години научните проучвания са насочени към значението на вит. D за редица заболявания, включително и автоимунни, като захарен диабет тип 1, множествена склероза, системен лупус еритематозус и други. Разгледано е значението на витамин D рецепторите и витамин D свързващите протеини при развитието на автоимунитета. Дефицит на витамин D вероятно играе важна роля в имуномедираните заболявания. Спорен остава въпросът доколко витамин D е причина или следствие на определено автоимунно заболяване. Затова са необходими допълнителни метаанализи и контролирани проучвания.
<b>Ключови думи:</b>	калцидиол, калцитриол, витамин D рецептори, витамин D свързващи протеини, захарен диабет тип 1, множествена склероза, системен лупус еритематозус
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	<i>Д-р Благовеста Пенчева, СМДЛ „Рамус“ ООД, ул. „Ангиста“ 2-4, 1527 София тел. 02 943 1196, 02 943 1196, e-mail: blagovesta.pencheva@ramuslab.com</i>
<b>Summary:</b>	The role of Vitamin D for calcium homeostasis and differentiation of osteoclasts is well studied. In recent years the scientific studies have focused on the importance of Vitamin D for a number of diseases, including autoimmune, such as type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, etc. The importance of Vitamin D receptors and Vitamin D binding proteins in the development of autoimmunity has been examined. Vitamin D deficiency probably plays an important role in immune-mediated diseases. If vitamin D is the cause or consequence of a particular autoimmune disease remains a controversial question. Therefore additional meta-analyses and controlled studies are required.
<b>Key words:</b>	calcidiol, calcitriol, vitamin D receptors, vitamin D binding protein, type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus
<b>Address for correspondence:</b>	<i>Blagovesta Pencheva, Independent Medical Diagnostic Laboratory "Ramus" OOD 2-4 „Angista“ st., Bg – 1527 Sofia, tel.: +359 2 943 1196, +359 2 943 1196, e-mail: blagovesta.pencheva@ramuslab.com</i>

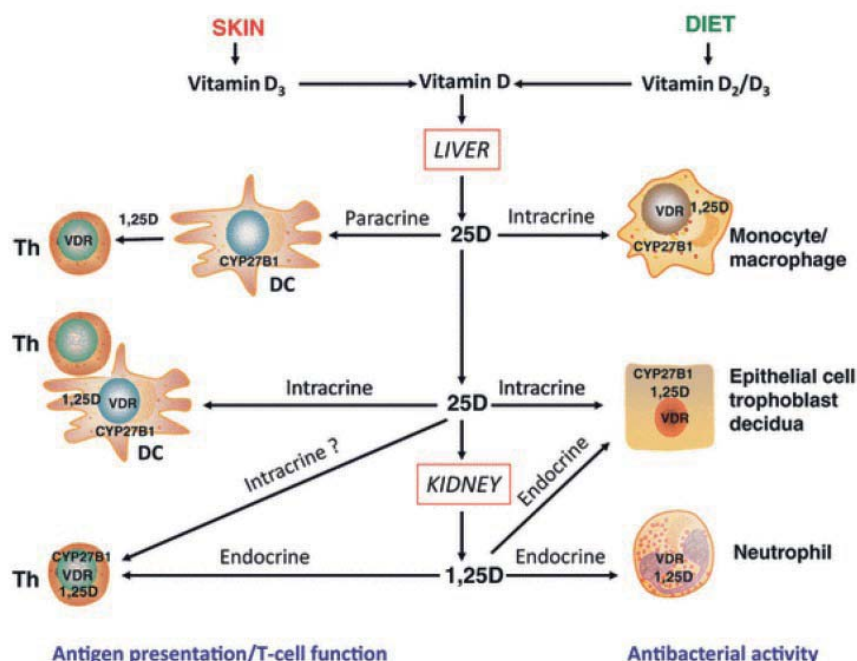
### Общи данни

1,25-дихидроксивитамин D3 (1,25D, или D3) е хормонално активен метаболит на витамин D (вит. D3), приет за стероиден хормон, известен преди всичко с важната си роля в калциевата хомеостаза [1, 2]. След установяване експресия на витамин

D рецептори в много тъкани и клетки започна интензивно проучване на извънскелетните функции на витамина. Различни биологични действия на вит. D3 се откриват с помощта на прецизни промени в генната експресия, които са предизвикани от вътреклетъчен витамин D рецептор (ВДР) [3, 4]. Сега се приема, че витамин D играе съществе-

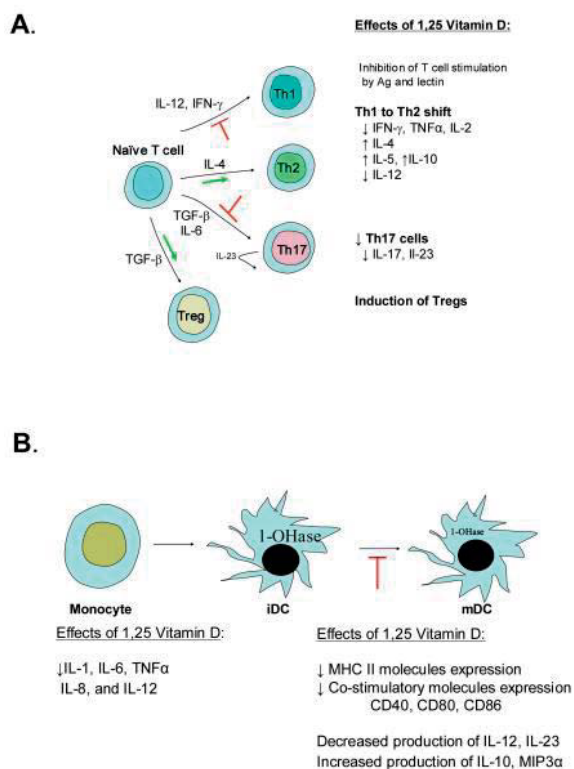
на роля при различни физиологични и патологични условия. Той подобрява абсорбцията на калций в тънките черва, стимулира диференциацията на остеокластите, калциевата резорбция на костите и подпомага минерализацията на колагеновата матрица. Субоптимално ниво на вит. D се наблюдава обаче и при отсъствие на рахит и остеомаляция [1, 2]. Серумното ниво на калцидиола (25-хидрокси-холекалциферол или 25-хидроксивитамин D, 25-OH-D или 25D, или D2) продължава да корелира обратно със серумния паратхормон до приблизителна концентрация от 75 pM (30 ng/ml). Дефицитът на витамин D се свързва с много заболявания, включително и автоимунни, като захарен диабет тип 1 (ЗД1), множествена склероза (МС), системен лупус еритематозус (СЛЕ), ревматоиден артрит и други [1, 3]. Организмът си доставя витамин D чрез [1, 4]: а) епидермален синтез от 7-дехидрохолестерол при облъчване с UVB лъчи (280-320 nm); б) чрез растителна и животинска храна (около 10%); и в) чрез вит. D добавки. Вит. D от кожата и храната е биологично инертен и в черния дроб се подлага на хидроксилиране от ензима вит. D-25-хидроксилаза (ензимите CYP2R1 и CYP27A1) до 25-OH-D, или калцидиол, който представлява основният циркулиращ метаболит и е най-надежден метаболит за определяне нивото на човешкия витамин D. В бъбреците и в по-малка степен в други тъкани и клетки, калцидиолът се подлага на допълнително хидроксилиране от ензима 1,25 хидроксилаза (CYP27B1) за образуване на биологично активната форма на вит. D, а именно 1,25(OH)2D, или калцитриол [1, 4, 5, 6]. В бъбреците този процес е под строг контрол на паратхормона и фибробластния растежен фактор 23 (FGF-23). Високите нива на вит. D инхибират CYP27B1 и стимулират CYP24A1, ензим, който метаболизира витамин D в неактивна, водоразтворима форма, която след това се отделя в жлъчката. За отбелязване е, че регулацията на CYP27B1 в небъбречната тъкан се различава от тази в бъбреците и е в по-голяма степен субстрат-зависима. Това налага да се поддържа адекватна концентрация на калцидиол в кръвта, за да може да се регулират физиологичните функции. Интересното е, че други видове клетки, включително имунни клетки, експресират също CYP27B1 и те са в състояние да преобразуват вит. D2 в активна форма, вит. D3, по автокринен или паракринен начин. Този процес няма механизми за обратна връзка (като описания за бъбречни клетки) и позволява производството на високи локални концентрации на калцитриол. От своя страна вит. D упражнява важни регулаторни функции в клетки както при вродения, така и при адаптивния

имунен отговор [6, 7]. Натрупаните данни доказват, че дефицит на вит. D може да доведе до дисбаланс на имунния отговор и по този начин допринася за поява на автоимунни заболявания. Важна роля за осъществяване функциите на вит. D играят рецепторите (VDR). Те са член на семейството на транскрипционния фактор, характеризира се с добре запазен ДНК-свързващ домен и структурно запазени лиганд-свързващ домени и действа като модулатор на генната транскрипция [1, 3, 7, 8]. Калцитриолът е отговорен за регулиране на над 200 гена, които са свързани с различни заболявания. Генът, кодиращ VDR, се намира в хромозома 12q13.11 и съдържа 9 екзона, 8 интрона и няколко единични нуклеотидни полиморфизма (SNPs), които интензивно се изучават [9, 10, 11]. Допуска се, че нивото на циркулиращия 1,25 D е твърде ниско, за да повлияе на имунни отговори *in vivo* и достатъчни нива се получават от локално превръщане на D2 в D3. Много важни фактори, влияещи върху нивата на вит. D са клетъчните и ядрените рецептори за витамина и витамин D-свързващите протеини (ДСП), които свързват 85% от витамина, и албуминът свързва 10-15%. Така в свободна форма остават < 1% от активните метаболити [5, 9, 10]. VDR имат съществено значение за хомеостазния контрол на минералния метаболизъм, фокални действия, които контролират растежа, диференциацията и функционалната активност на много видове клетки, включително тези на имунната система. Последствията от недостиг на вит. D върху имунната система стават все по-ясни през последните години [2, 3, 9, 11, 12, 13]. При вит. D дефицит, изглежда, има повишена податливост към инфекции и автоимунни заболявания при генетично податливи индивиди. Има литературни данни за имуномодулиращи и противоракови ефекти на витамина, които показват зависимост от локалния синтез на калцитриол [12]. Активната форма D3 упражнява своите ефекти върху тези тъкани чрез свързване с витамин D рецептор. VDR функционира като хетеродимер с ретиноид X рецептора (RXR), за да регулира прицелните гени. Тези хетеродимерни комплекси взаимодействат със специфични ДНК последователности или вит. D отговорни елементи (VDRE) и осъществяват активиране или репресия на транскрипцията [1, 3, 9]. Някои от по-наскоро признати неклассически действия на витамин D включват ефекти върху клетъчната пролиферация и диференциация, както и имунни реакции в резултат на способността да се поддържа толерантността и да се насърчава защитният имунитет (фиг. 1) [10, 11, 12].



Фиг. 1. Роля на витамин D в регулиране на имунния отговор след синтез в кожата и прием от храната с последващо хидроксилиране в отделните тъкани и клетки (по [3])

Дендритните клетки (ДК) са важни за имуномодулаторните ефекти на вит. D. Те са антиген-представящи клетки (APCs), които играят важна роля в поддържането на периферна имунна толерантност. Чрез уникалната си способност за ефективно улавяне на антигени и стимулиране на адаптивен имунен отговор дендритните клетки са от решаващо значение за защитата срещу инфекциозни агенти и тумори. ДК, освен че активират имунните отговори, играят централна роля в толерантността на периферните Т-клетки без реакция към собствени антигени. Калцитриолът и неговите аналози са способни да потискат диференциацията на ДК и тяхното съзряване *in vitro*. Доказано е, че ДК могат да произвеждат 1,25 D от 25 D с участието на витамин D рецептори по автокринен начин [9, 10, 11]. В допълнение, вит. D проявява ефекти, които се противопоставят на ефекта на IL-4 върху MHC клас II антигенната експресия в човешки моноцити и специфично модулира човешки моноцитен фенотип и функция чрез промяна на експресията на HLA-DR. Т-клетките и В-клетките също експресират витамин D рецептори и са важни таргетни клетки за имунна регулация от калцитриола. Вит. D може да супресира клетъчния и хуморалния имунитет, защото има важна роля в регулацията на пролиферацията и диференциацията на активирани В-клетки и синтеза на имуноглобулини (фиг. 2) [3, 6].



Фиг. 2. А. Ефекти на калцитриола върху Т-клетки – супресия на Т-пролиферация, шифт от Th1 до развитие на Th2, инхибиране развитието на Th17 и улесняване дейността на регулаторните Т-клетки. В. Ефекти на калцитриола върху моноцити и дендритни клетки (по [4])

In vitro витамин D инхибира синтеза на IL-17, потискайки диференцирането на Th17 и увеличавайки количеството на CD4+ CD25+ T-регулаторни клетки, които синтезират IL-10, и увеличава преобръщането на Th1 към Th2. Експресия на ВДР в Т-клетки и В-клетки е налице само в имунологично активни, пролифериращи клетки, което предполага, че 1,25 D има антипролиферативна активност при тези клетки [6, 7]. Th клетките се смятат за главен обект на 1,25 D. Последният потиска клетъчната пролиферация на Th и модулира производство на цитокини от тях. Активирането на Th клетки от антигени от своя страна води до образуването на Th подгрупи с различни цитокинови профили: Th1 (IL-2, на IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10), които съответно поддържат клетъчния и хуморалния имунитет. 1,25 D in vitro инхибира производството на Th1 цитокини и същевременно насърчава Th2 цитокини [3, 6, 8, 11]. Трета група Th клетки, известни да се повлияват от вит. D, са секретирани IL-17 Т-клетки. 1,25 D потиска IL-17 производство чрез директно транскрипционно потискане експресията на гена за IL-17. Друга група Т-клетки, силно индуцирани от 1,25 D, са регулаторни Т-клетки (Treg). Нивото на циркулиращия 25 D корелира с регулаторните Т-клетки при пациенти с МС [14,15]. Има четири потенциални механизма, чрез които серумният 25 D влияе на Т-клетъчната функция [4 ,5, 6, 7, 8]: а) преки ефекти върху Т-клетки, медиирани чрез 1,25 D; б) косвени ефекти върху антигенното представяне на Т-клетките, медиирани чрез локализиран ДК, израз на CYP27B1; в) директни ефекти на 1,25 D върху Т-клетки след синтез на активната форма на витамин D от CYP27B1 експресиращите моноцити или ДК – паракринен механизъм; г) превръщане на 25 D в 1,25 D от Т-клетки – интракринен механизъм. Все още не е ясно дали един или повече от тези механизми имат значение за регулиране на специфични видове Т-клетки. Например ефектът на 1,25 D върху регулаторни Т-клетки може да възникне чрез непряко въздействие върху дендритните клетки, но може също така да включва преки ефекти върху Т-клетките. Има данни, че дендритните клетки експресират CYP27B1 и може да действат като проводник за 25 D върху регулаторните Т-клетки. Въпреки че експресия на ВДР от В-клетки е призната от години, способността на 1,25 D да потиска В-клетъчната пролиферация и синтеза на имуноглобулини (Ig) се приема за косвен ефект, медиран чрез Th клетки [3, 4, 10]. Въпреки това по-скорошни изследвания са потвърдили преки

ефекти от 1,25 D върху В-клетъчната хомеостаза със забележителни ефекти, включително инхибиране на плазмените клетки [6, 7, 11]. Тези ефекти придават допълнително значение за ролята на витамин D върху В-клетките, свързани с автоимунни заболявания. Някои В-клетки се модулират от 1,25 D чрез IL-10. Това показва, че репертоарът на В-клетъчни отговори към вит. D се простира извън неговите ефекти върху В-клетъчната пролиферация и имуноглобулинов синтез. Днес се приема, че ВДР генотип е тясно свързан не само с костните заболявания, но и с автоимунните. В-клетките и Т-клетките, които имат ВДР, могат да се повлияят от нивата на калцитриол. От своя страна фагоцитите могат да преобразуват калцидиола в калцитриол. Това предполага, че фагоцитите могат да контактуват с Т- и В-клетки чрез калцитриол. При отсъствие на калцитриол клетките на имунната система са по-склонни да атакуват здравите клетки на тялото, както е при автоимунните заболявания.

### ВИТАМИН D И АВТОИМУНИТЕТ

Проведените генетични анализи дискутират идеята, че витамин D взаимодейства с гени, специфични за множествена склероза, диабет тип 1, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит и други заболявания [3, 11, 12, 14, 16, 17]. Вит. D повлиява имунната система чрез промени в диференциацията и регулацията на лимфоцити, макрофаги и клетки убийци. Вит. D намалява продукцията на IL-2, INF- $\gamma$ , инхибира експресията на IL-6 и потиска секрецията и продукцията на автоантитела чрез лимфоцити. Допуска се, че гени, участващи в автоимунни заболявания и канцерогенезата, са регулирани от витамин D. Следващата стъпка е да се разбере как това взаимодействие може да доведе до заболяване и неговото предотвратяване. Кръвно ниво на 25 D между 30 и 40 ng/ml се свързва с намаляване на риска от автоимунни заболявания. Някои хора могат да достигнат тези нива без добавки, много други ще трябва да приемат 1000 до 2000 IU дневно. Все още е трудно да се каже коя е оптималната доза на витамин D, свързана с най-добрия баланс между полза и риск. Полиморфизмът на гени, кодиращи ВДР и ДСП, е предмет на интензивно проучване при автоимунни заболявания [10]. Полиморфизъм на единичните нуклеотиди на ВДР, ДСП и CYP27B1, съставляващи генетичната личност, може да обясни патогенетичната връзка и защо някои индивиди развиват автоимунно

заболяване, а други – не. Полиморфните ефекти на ВДР и ДСП генотип не са ограничени само до инфекциозни заболявания, но са свързани с автоимунни заболявания, като ЗД1, МС, лупус, болест на Грейвс, ревматоиден артрит и други. Въпреки това трябва да се признае, че не всички проучвания на ВДР генотип са показали асоциации с определено автоимунно заболяване. Серумната концентрация и афинитет на свързващите протеини за витамин D метаболитите варира значително. При здрави възрастни хора свободният, а не общият 25 D има ключова роля. Калцитриолът помага за намаляване увеличеното производство на специфични хелперни Т-клетки, необходими за автоимунитета. Блокирането на това производство намалява способността им да разпознават нативния белтък като чужд. Така се произвеждат по-малко Т-клетки убийци. С други думи, наличието на адекватно ниво на витамин D и калцитриол пречи на някои Т-клетки да атакуват собствените тъкани. При изследване на генома при 34 000 лица е установено, че генните варианти на ДСП са наследствен фактор, определящ статуса на вит. D [3, 11]. Калцитриолът намалява не само броя на някои Т-клетки, но и на В-клетки в производството на цитотоксични компоненти. Синтезът на антитела от В-клетките към собствените тъкани на тялото се намалява и патологичната реакция се блокира. Например при адекватно за индивида ниво на витамин D и калцитриол, намалява разрушаването на бета-клетките на панкреаса, причина за диабет тип 1. За съжаление, все още не е ясно какви нива на витамин D биха били протектиращи по отношение на имунната система. Оптималните нива се дебатираат, а за дефицит ендокринологичната общност приема 20 ng/ml (50 nmol/l, а Institute of Medicine > 20 ng/ml (50 nmol/l) за достатъчност [3, 11].

### ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1

Дефицитът на витамин D се свързва с повишен риск от развитие на ЗД1. Автоимунният процес протича с участието на клетъчни и хуморални компоненти, което води до разрушаване на бета-клетките и намалена секреция на инсулин. Епидемиологични данни показват, че населението в страни с по-висока честота на ЗД1 обикновено са с вит. D дефицит. Витамин D добавки по време на бременност и в ранна възраст обикновено намаляват риска от развитието на това заболяване. Смята се, че алелни варианти на ВДР ген са свързани с повишен риск от ЗД1 при някои про-

учвания в Индия и Германия [12, 13]. Обсъжда се и ролята на полиморфизъм в гена за ключовия ензим 1 $\alpha$ -хидроксилаза. Полиморфизмът в гена CYP27B1 може потенциално да доведе до намаляване на експресията на 1 $\alpha$ -хидроксилаза и до намаляване производството на 1,25 D и в крайна сметка до увеличен риск от ЗД1.

### МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА (МС)

Дефицит на вит. D е от особен интерес в областта на МС през последните години [11, 14, 15, 16]. Адекватните нива на витамин D може да имат защитен ефект и да намалят риска от развитие на МС или да намалят честотата и тежестта на симптомите. Връзката между вит. D и МС се засилва от връзката между слънчевата светлина и риска от МС. Хора, живеещи в страни, по-далеч от екватора, показват по-висок риск от МС. Дефицит на вит. D или вариации в ДНК последователност на ВДР и ДСП може да доведе до увеличаване на риска от МС [14, 15]. Въпреки това ролята на вит. D в развитието и модулирането хода на МС е все още в процес на разследване. Патогенезата на МС показва генетична и екологична чувствителност и се смята, че има Т-клетъчно медирана автоимунна етиология [15, 16]. Това е хетерогенно заболяване, така че различните гени могат да влияят върху хода или представянето на заболяването. Ролята на 1,25 D е в модуляция на имунния отговор, защото моноцити, макрофаги, дендритни клетки и активирани Т- и В-клетки съдържат ВДР и насърчават диференцирането на моноцити до макрофаги и повишават хемотаксисния и фагоцитния им капацитет и антибактериалното им действие. Вит. D има също превантивна роля срещу автоимунитета чрез намаляване експресията на МНС клас II и костимулиращите рецептори на антиген-представящи клетки [14, 15, 16]. Освен това е регистрирана пролиферация на В-клетките, диференциация на плазмените клетки и секреция на имуноглобулин Е и М. Витамин D стимулира Т-регулаторни клетки и намалява Т-клетъчната пролиферация и инхибира продукцията на провъзпалителни цитокини. Приемът на високи дози на холекалциферол показва намаляване на IL-17 и CD4+ Т-клетки, които се считат за важни участници в имунопатогенезата на МС. Това предполага, че витамин D е свързан с болестта, но не е ясно дали ниските му нива са причина, или следствие от МС. Всичко това подкрепя хипотезата, че витамин D играе роля в развитието на МС.

## СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС (СЛЕ)

Счита се, че вит. D може да помогне за предотвратяване на пристъпи от лупус чрез намаляване на възпалението в организма [17, 18]. Проучванията показват, че хората с по-високи нива на витамин D имат по-малко симптоми на лупус. При индивиди с лупус вит. D ограничава производство на някои В-клетки и Т-хелперни клетки [17]. В-клетките произвеждат антитела, които са свързани с активността на заболяването и Th клетки, които са провъзпалителни [18, 19]. Вит. D намалява клетъчната пролиферация и анти-ДНК антитела. Той инхибира експресията на CD40, МНС клас II, CD86 и активирането на антиген-представящите клетки [17, 19, 20]. Хиповитаминоза D е широко разпространена при индивиди с лупус, поради това че те избягват слънчева светлина, често имат бъбречна недостатъчност и употребяват лекарства, които променят метаболизма на вит. D.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представена е ролята на вит. D (вит. D2 и вит. D3) в неklasическите механизми, в това число и при аутоимунитета и някои аутоимунни заболявания. Възможността за нарушен локален синтез на калцитриол от калцидиол с участието на ензима CYP27B1 в Т-лимфоцитите и В-лимфоцитите и дендритните клетки потвърждава асоциацията на вит. D със захарен диабет тип 1, множествена склероза, системен лупус еритематозус и други, без да може да се твърди дали това е причина, или следствие.

## Библиография

1. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, **94**, 2009, N1, 26-34.
2. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*, **5**, 2013, N3, 331-347.
3. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients*, **5**, 2013, N7, 2502-2521.
4. Aranow C. Vitamine D and the Immune System. *J Invest Med*, **59**, 2011, N6, 881-886.
5. Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol*, **15**, 2014, N1, 35-42.
6. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, et al. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, **1317**, 2014, 84-91.
7. Hayes CE, Hubler SL, Moore JR, et al. Vitamin D actions on CD4 (+) T cells in autoimmune disease. *Front Immunol*, **18**, 2015, N6, 100-107.
8. Carvalho C, Marinho A, Leal B, et al. Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in Portuguese patients. *Lupus*, **24**, 2015, N8, 846-853.
9. Bernadette K, Erzsebet T. Genomic Binding Sites and Biological Effects of the Vitamin D-VDR Complex in Multiple Sclerosis. *NeuroMolecular Medicine*, **16**, 2014, N3, 643-643.
10. Xiong J, He Z, Zeng X, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, **32**, 2014, N2, 174-181.
11. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, **45**, 2013, N2, 256-266.
12. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J*, **98**, 2005, N10, 1024-1027.
13. Martin T. Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectrum*, **24**, 2011, N2, 113-118.
14. Greenberg BM. Vitamin D During Pregnancy and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, **73**, 2016, N5, 498-499.
15. Sotirchos E, Bhargava P, Eckstein C, et al. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, **26**, 2015, N4, 382-390.
16. Kassandra L. Munger, ScD; Julia Aivo et al. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*, **73**, 2016, N5, 515-519.
17. Yap KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int J Rheum Dis*, **18**, 2015, N2, 242-249.
18. Schneider L, Colar da Silva AC, Werres Junior LC, et al. Vitamin D levels and cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **24**, 2015, N11, 1191-1197.
19. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, **80**, 2004, N6 (Suppl):1689S-1696S.
20. Piantoni S, Andreoli L, Scarsi M, et al. Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of vitamin D. *Lupus*, **24**, 2015, N4-5, 490-498.

Постъпил за печат на 18 юли 2016 г.