

Савченко Т.Н., Дергачёва И.А., Озолина Л.А.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117007, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Озолина Людмила Анатольевна, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117007,
г. Москва; e-mail: ozolina@yandex.ru

Согласно данным современных исследований, рецепторы к витамину D находятся во многих органах и тканях. При недостаточности витамина D развиваются патологические состояния не только у детей первого года жизни (рахит), но и у взрослых. Неклассические действия витамина D имеют значение в модуляции врождённого и приобретённого иммунитета, регуляции клеточной пролиферации, патологии сердечно-сосудистой системы, развитии сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний. Установлена обратная корреляция уровня кальцидиола 25(OH)D₃ и частоты возникновения онкологических заболеваний. Витамин D оказывает влияние на развитие беременности, а децидуальная и плацентарные ткани также синтезируют 1,25(OH)2D. Недостаточность витамина D обнаружена у беременных с преэклампсией и гестационным сахарным диабетом. Своевременная диагностика и адекватная коррекция уровня витамина D в крови снижает риск развития заболеваний.

Ключевые слова: витамин D; метаболиты витамина D; дефицит витамина D; иммунитет; патология беременности.

Для цитирования: Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Озолина Л.А. Современный взгляд на влияние витамина D на здоровье женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(2): 73-79.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-73-79>

Savchenko T.N., Dergacheva I.A., Ozolina L.A.

ACTUAL VIEW ON THE VITAMIN D EFFECT ON WOMEN'S HEALTH

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117007, Moscow, Russian Federation

According to last research, receptors for vitamin D are found in many organs and tissues. Vitamin D deficiency leads to the development of pathological conditions in children and adults. The non-classical effects of vitamin D are important in modulating congenital and acquired immunity, regulating cell proliferation, in the progress of diabetes, the pathology of the cardiovascular system, and autoimmune diseases. The inverse correlation between the level of 25(OH)D₃ and the incidence of cancer has been determined. Vitamin D affects the course of pregnancy, and the decidual and placental tissues synthesize 1,25(OH)2D. Vitamin deficiency is found in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes. Timely diagnosis and adequate correction of the level of vitamin D in the blood reduces the risk of developing diseases.

Keywords: vitamin D; vitamin D metabolites; vitamin D deficiency; immunity; pregnancy pathology.

For citation: Savchenko T.N., Dergacheva I.A., Ozolina L.A. Actual view on the vitamin D effect on women's health. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6 (2): 73-79. (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-73-79>

For correspondence: Lyudmila A. Ozolina, MD, Ph.D., DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117007, Moscow, Russian Federation, e-mail: ozolina@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 22.03.2019

Accepted 02.04.2019

Интерес к витамину D возрос со второй половины прошлого столетия после открытия его новых свойств, которые связаны прежде всего с обнаружением рецептора витамина D во многих органах и тканях, в том числе в иммунокомпетентных клетках. Новые данные стали основанием для многочисленных исследований влияния витамина D на органы и ткани организма при различных физиологических состояниях и заболеваниях [1, 2].

По результатам многих исследований, проведённых в разных странах, стало известно о высоком уровне распространённости недостаточности витамина D. В России распространённость дефицита витамина D среди населения составляет 40–90%. Широкая распро-

странённость дефицита витамина D объясняется особенностями его метаболизма [3, 4].

В организм человека витамин D поступает в виде холекальциферола — D₃, синтезируемого из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетовых лучей (УФ-В, длина волн 290–315 нм) в мальпигиевом слое эпидермиса кожи, откуда далее попадает в кровоток. Активность процесса зависит от интенсивности облучения и находится в обратной связи от степени пигментации кожи. С возрастом содержание 7-дегидрохолестерина в эпидермисе снижается, что приводит к уменьшению синтеза витамина D₃, и по данным литературы после 65 лет уровень его снижается более чем в 4 раза. Другим источником витамина D является пища.

Такие продукты, как рыбий жир (в 100 г жира лосося содержится 400 МЕ витамина), печень животных (до 50 МЕ), яичный желток (25 МЕ), говядина (13 МЕ), кукурузное масло (9 МЕ), сливочное масло (до 35 МЕ), коровье молоко (0,3–4 МЕ на 100 мл), богаты эргокальциферолом — D_2 , который в кишечнике включается в хиломикроны и транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток. Около 70% витаминов D_3 и D_2 из кровотока всасывается печенью, а часть поступает в депонирующие его жировые клетки [4–6].

В печени витамин D превращается в кальцидиол (25-гидроксивитамин D, или $25(OH)D_3$) — биологически инертную форму, однако он является индикатором статуса витамина D в организме. Для перехода в активную форму необходимо повторное гидроксилирование в почках под действием 1α -гидроксилазы (CYP27B1) с образованием кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D, или $1,25(OH)_2D$). По результатам последних исследований клетки многих органов и тканей обладают способностью синтезировать метаболиты витамина D_3 . Объясняется это тем, что митохондриальный фермент CYP27B1 (1α -гидроксилаза), конвертируемый $25(OH)D_3$ в $1,25(OH)_2D_3$, имеется помимо клеток проксимальных почечных канальцев в других клетках организма — эпителиальных, иммунных, клетках паратиреоидных желёз, костной ткани. Паратиреоидный гормон (ПТГ) регулирует активность CYP27B1 в клетках проксимальных почечных канальцев. На концентрацию ПТГ по механизму обратной связи влияет уровень активно-

го метаболита витамина D_3 и уровень ионизированного кальция в плазме крови [5–7].

Активный метаболит витамина D_3 воздействует на рецепторы витамина D_3 (VDR), располагающиеся более чем в 30 органах и тканях организма, что объясняет его плейотропный эффект. В кишечнике 1,25-дигидроксивитамин D через VDR усиливает транспорт кальция из просвета кишечника в кровоток. С пищей может поступать 10–20% от суточной потребности в витамине D [7, 8]. Синтез и метаболизм витамина D представлены на рис. 1.

Таким образом, основными причинами дефицита витамина D в организме являются недостаточное пребывание на солнце, использование защитных кремов, уровень загрязнения атмосферы, исходная пигментация кожи, нарушение диеты, возраст. Уровень концентрации $25(OH)D_3$ в сыворотке крови — это показатель статуса витамина D_3 , поскольку он достоверно коррелирует с суммарным количеством витамина D_3 , синтезируемого в коже и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок, обладает довольно продолжительным периодом полураспада в крови — порядка 15 дней, в отличие от активной формы витамина D ($1,25(OH)_2D$). Важно, что сывороточная концентрация $25(OH)D_3$ всё же не является показателем, который характеризует запасы витамина D_3 в тканях организма. Сывороточный уровень $1,25(OH)_2D$ обычно не уменьшается до того времени, пока низкий уровень витамина D_3 не достигнет критических значений [7].

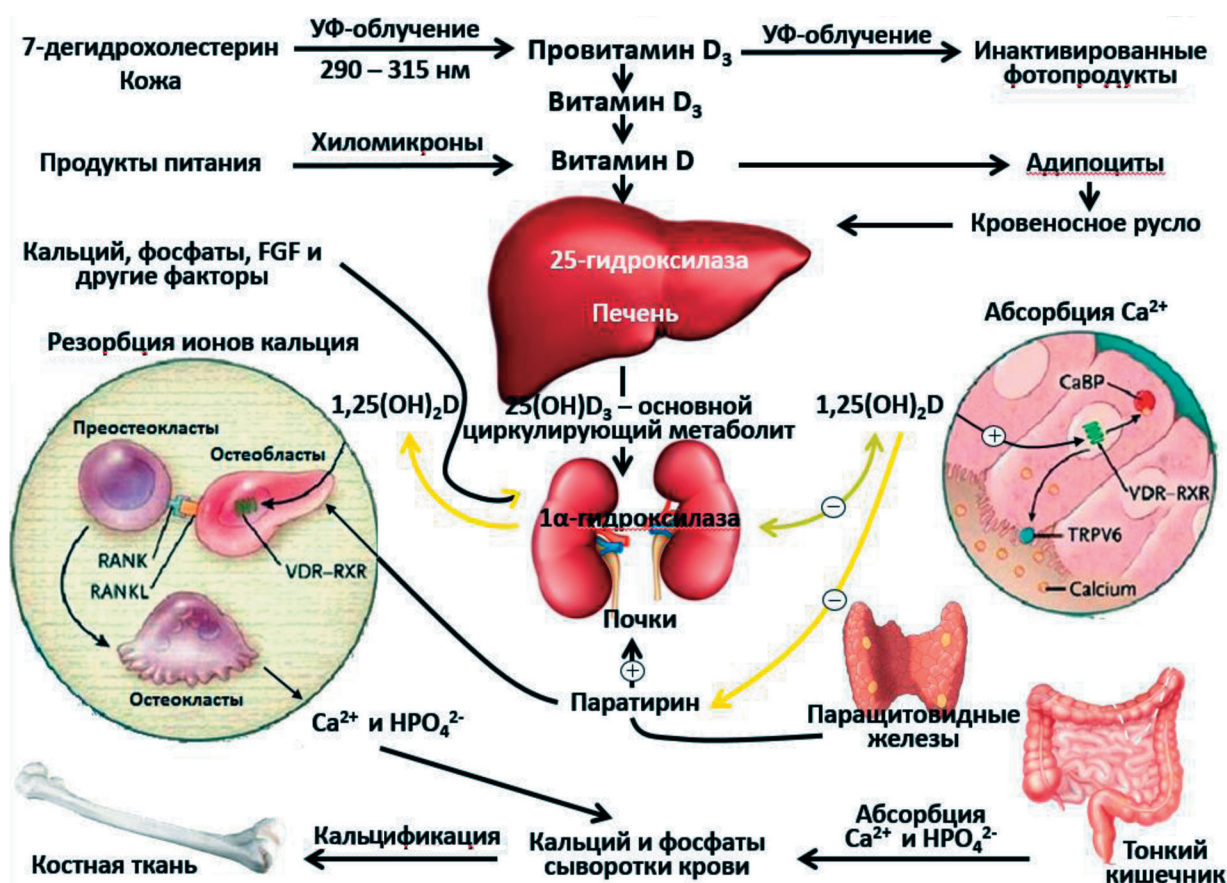


Рис. 1. Синтез и метаболизм витамина D [9].

В настоящее время нет единого мнения о критериях обеспеченности витамином D. Различные международные профессиональные организации и ведущие эксперты — Институт медицины США, Международное эндокринологическое общество, Федеральная комиссия по питанию, Испанское общество исследования костей и минерального обмена, Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), Национальное общество остеопороза Великобритании — оценивают нормальный уровень витамина D₃ в крови в зависимости от здоровья костной системы. Это основано на работах, которые показали, что уровень 25(OH)D₃ в зоне более 30 нг/мл ассоциирован со снижением риска патологических переломов в старшей возрастной группе. На основании имеющихся данных Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) в 2014 г. разработала российские критерии обеспеченности витамином D, которые представлены в таблице [10].

Основной функцией витамина D остаётся его роль в кальций-фосфорном обмене, однако в настоящее время определены неклассические действия витамина D в модуляции врождённого и приобретённого иммунитета, регуляции клеточной пролиферации, в развитии сахарного диабета, патологии сердечно-сосудистой системы [8, 10–12]. Большое количество работ, проведённых *in vitro* и *ex vivo*, свидетельствуют об активации рецептора к витамину D₃, в зависимости от концентрации витамина D, на макрофагах, моноцитах, лимфоцитах и дендритных клетках, что имеет значение для контроля как врождённого, так и приобретённого иммунитета [13].

Витамин D и его метаболиты имеют значение в развитии аутоиммунных заболеваний, оказывая подавляющее действие на адаптивную иммунную систему. Ингибирующая способность кальцитриола в отношении Т-хелперов Th1 и Th17 способствует предупреждению этих заболеваний. В частности, кальцитриол ингибирует пролиферацию клеток, синтез иммуноглобулинов и замедляет дифференцировку предшественников В-клеток в плазматические клетки, ингибирует пролиферацию Т-хелперов (Th1), способных синтезировать интерферон-α и интерлейкин-2 (IL-2). Вместе с

тем супрессия адаптивной иммунной системы может приводить к снижению иммунного надзора и ответа на инфекционные агенты. Установлено, что при уровне витамина D₃ (25(OH)D₃) в плазме крови выше 30 нг/мл острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей встречаются достоверно реже, чем при значениях 25(OH)D₃ ниже 10 нг/мл [13–16].

В настоящее время установлена обратная корреляция уровня 25(OH)D₃ и частоты ряда онкологических заболеваний: рака прямой кишки, молочной железы, яичников, желудка, простаты, мочевого пузыря, почек, пищевода, лёгких, поджелудочной железы, матки, а также миеломы, лимфом. Увеличение концентрации 25(OH)D₃ в плазме до значений 30–50 нг/мл уменьшает риск рака молочной железы на 30–50% у женщин в постменопаузе, рака яичников — на 20–25%, рака эндометрия — на 35%. Получены данные, что витамин D₃ играет протекторную роль в отношении панкреатического рака и рака прямой кишки [17, 18].

Низкий уровень витамина D ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца, атеросклероза и артериальной гипертензии. В США проведено крупное проспективное (10 лет наблюдения) исследование «случай – контроль» с участием 18 225 мужчин. Дефицит сывороточного 25(OH)D₃ ассоциировался с высоким относительным риском инфаркта миокарда по сравнению с теми, у кого содержание 25(OH)D₃ в крови было достаточным. По данным другого исследования, включившего 13 331 участника, установлено, что систолическое и пульсовое артериальное давление обратно пропорциональны и достоверно коррелировали с уровнем 25(OH)D₃. Эти результаты были подтверждены и анализом подгрупп, в которых связанное с возрастом увеличение систолического артериального давления было значительно ниже у лиц с достаточным уровнем витамина D₃ [8, 19].

На основании новых известных свойств витамина D₃ предлагается считать наиболее информативными для оценки обеспеченности витамином D биомаркерами концентрацию 25 (OH)D и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови; наличие в анамнезе переломов костей, частые инфекционные заболевания; пониженный уровень всасывания кальция в кишечнике; повышен-

Интерпретация концентраций 25(OH)D, принятая Российской ассоциацией эндокринологов

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, низкий риск переломов при падении
Адекватные уровни витамина D	> 30 нг/мл (> 75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение риска переломов при падении на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	> 150 нг/мл (> 375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

ный уровень кровяного давления; патологию зубов и респираторного тракта; повышенную клеточную пролиферацию тканей; резистентность к инсулину [19–24].

Витамин D и беременность

Плацента человека экспрессирует все компоненты сигнального пути витамина D (VDR, RXR, CYP27B1 и CYP24A1), что позволяет ей как синтезировать, так и реагировать на 25-дигидроксивитамин D [25]. Сначала 25(OH)D циркулирует в крови в составе сывороточного витамин D-связывающего белка (DBP). Роль последнего, помимо транспорта витамина D и метаболитов в крови, заключается в распределении метаболитов в ткани. В плазме комплекс 25(OH)D-DBP разъединяется, 25-гидроксивитамин D проникает в клетку, где локально трансформируется в активный метаболит витамина D. 1,25(OH)₂D прикрепляется к VDR с образованием комплекса 1,25(OH)₂D-VDR. Последний направляется к ядру, где взаимодействует с рецептором ретиноидов X (RXR). Трёхсоставной комплекс (1,25(OH)₂D-VDR-RXR) воздействует на ДНК с последующей стимуляцией или ингибированием различных белков. Данный геномный путь влияния витамина D приводит к каскаду реакций с увеличением концентрации цитозольного кальция, а также к иммуномодулирующему, антипролиферативному действию и воздействию на беременность за счёт регулирования синтеза гормонов. На рис. 2 представлено схематическое изображение эндокринного геномного влияния витамина D.

Таким образом, через плаценту транспортируется кальций от матери к плоду, плацента также участвует в абсорбции кальция, синтезируя активную форму витамина D. Почечный синтез 1,25(OH)₂D также усиливается во время беременности. В итоге концентрация 1,25-дигидроксивитамина D возрастает и становится в III триместре беременности в 2 раза выше, чем у небеременных женщин или после родов [36, 37]. При рождении скелет новорождённого содержит 30 г кальция, большую часть которого он приобрёл во время III триместра беременности, хотя потребность плода в кальции и витамине D возрастает уже с первых месяцев гестации. Дефицит витамина D и недостаточное поступление кальция к плоду приводят к устойчивому нарушению кальций-фосфорного обмена и развитию симптомов пищевого рахита. Доказано, что младенцы матерей с низким уровнем витамина D во время беременности отличались низким уровнем кальция в пуповинной крови [26, 27].

Кроме вышеописанных классических эффектов дефицита витамина D, некоторые исследования показали нарастающий риск преэклампсии (ПЭ) и гестационного сахарного диабета (ГСД) у беременных при низком уровне 25(OH)D в крови. Приём витамина D до и во время беременности снижает риск ПЭ в сравнении с контрольной группой женщин, не получавших витамин D. Низкий уровень витамина D у матери может привести к повышенной воспалительной реакции, которая харак-

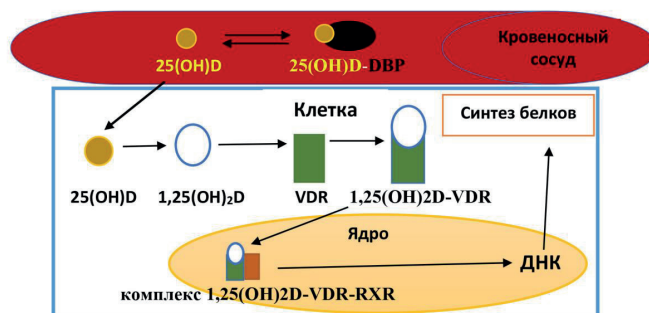


Рис. 2. Схематическое изображение эндокринного геномного влияния витамина D.

теризует ПЭ, а также к эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Исследование, проведенное М. Науген и соавт. (2009) среди 23 423 первородящих женщин в Норвегии, показало снижение на 27% риска развития ПЭ у женщин, принимавших 400–600 МЕ витамина D в день, по сравнению с женщинами, не получавшими витамин D [28–32].

Резистентность к инсулину, гипергликемия и сахарный диабет коррелируют с дефицитом витамина D. Активный метаболит витамина D — кальцитриол (1,25(OH)₂D) участвует в регуляции секреции инсулина поджелудочной железой и уровня глюкозы в сыворотке крови [37, 39]. Дефицит витамина D на ранних сроках беременности значительно повышает риск развития ГСД на более поздних сроках [28, 29]. Уровень 25(OH)D₃ ниже 20 нг/мл в 16 нед беременности был связан с увеличением в 2,7 раза риска развития ГСД во 2-й половине беременности. В середине беременности была отмечена положительная корреляция между концентрацией 25(OH)D₃ и резистентностью к инсулину. При назначении дополнительных доз витамина D₃ в начале гестации отмечено достоверное снижение заболеваемости и тяжести ГСД [28].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что уровень витамина D в крови у большинства беременных женщин недостаточен. С целью коррекции состояния дефицита витамина D членами «Костного клуба» Европейского общества детских эндокринологов разработаны рекомендации по профилактике и лечению дефицита витамина D. Ежедневные рекомендуемые дозы витамина D для женщин в III триместре беременности составили 400–1000 МЕ. При этом максимальные дозы (1000 МЕ) необходимо назначать беременным с чёрным цветом кожи и при дефиците солнечной инсоляции [33, 34].

Российской ассоциацией эндокринологов разработаны клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. В данных клинических рекомендациях беременные и кормящие матери относятся к группе лиц с высоким риском тяжёлого дефицита витамина D, которым показан биохимический скрининг. Минимальное допустимое значение

концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в крови — 30 нг/мл [15]. Беременным и кормящим женщинам для профилактики дефицита витамина D, согласно данным рекомендациям, необходимо получать не менее 800–1200 МЕ витамина D в сутки. При наличии факторов риска дефицита витамина D (ожирение, тёмная кожа, малое пребывание на солнце, ГСД и др.) целесообразно провести оценку уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в крови. При выявлении низкого уровня витамина D показана адекватная его коррекция — приём 1500–4000 МЕ/сут витамина D [10, 33].

Немногочисленные исследования, проведённые в России, установили закономерность развития нарушений кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и риска развития синдрома гипервозбудимости у ребёнка в зависимости от дефицита витамина D у матери. Также доказано развитие симптомов дефицита кальция и снижение минеральной плотности кости в 2,6 раза чаще ($p < 0,05$) у матерей, не получавших препараты кальция и витамина D в период гестации [24, 26, 27, 35]. Не менее интересны результаты исследования, проведённого в весенний период. Беременным основной группы со сроком гестации 6–8 нед и признаками угрозы прерывания беременности назначали стандартную терапию, направленную на сохранение беременности, а также холекальциферол в дозе 1200 МЕ. Группу контроля составили женщины с физиологическим течением беременности, принимающие поливитаминные комплексы, содержащие 500 МЕ витамина D. Установлено, что концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови у беременных увеличилась лишь на $6,8 \pm 0,5$ нг/мл после курса приёма витамина D в дозировке 1200 МЕ в течение месяца. Полученные данные свидетельствовали о недостаточности дозы 1200 МЕ витамина D для достижения нормальной его концентрации в крови [33].

За последние десятилетия многими исследователями отмечается роль недостаточности витамина D в развитии и персистенции инфекционных агентов, а также о влиянии витамина D на различные звенья иммунного ответа. Установлено, что витамин D снижает активность приобретённого иммунитета и усиливает активность врождённого иммунитета [35–37]. Его активный метаболит кальцитриол ингибирует пролиферацию Th1 и лимитирует продукцию провоспалительных цитокинов (INF- γ , ИЛ-8) этими клетками. Вместе с тем витамин D индуцирует продукцию цитокинов Th2, которые синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10 и ИЛ-13. Доказано, что кальцитриол индуцирует экспрессию TLR-рецепторов дендритных клеток (CD14), которые непосредственно блокируют инфекционный фактор. Это позволило доказать, что кальцитриол напрямую влияет на экспрессию гена, регулирующего неспецифический иммунитет [37, 38]. Более того, в последние годы доказано, что витамин D влияет на продукцию антимикробных пептидов (кателицина и β -дефензина). Это влияние осуществляется путём активации Toll-рецепторов в ответ на инфекцию. Взаимодействие VDR с VDRE-промотором генов DEF4A и CAMP обуславливает индукцию синтеза антимикробных пептидов: β -дефенинов (HBD-2) и кателицина (LL-37) соответственно. VDR-опосредованная индукция антимикробных пептидов (АМП) является характерной особенностью миелоидных клеток, кератиноцитов, эпителиоцитов пищеварительного и респираторного трактов, а также трофобластов [37, 39]. Иммуномодулирующие эффекты витамина D представлены на рис. 3 [39].

Исходя из полученных данных, витамин D можно считать и маркером иммунного статуса, а его дефицит

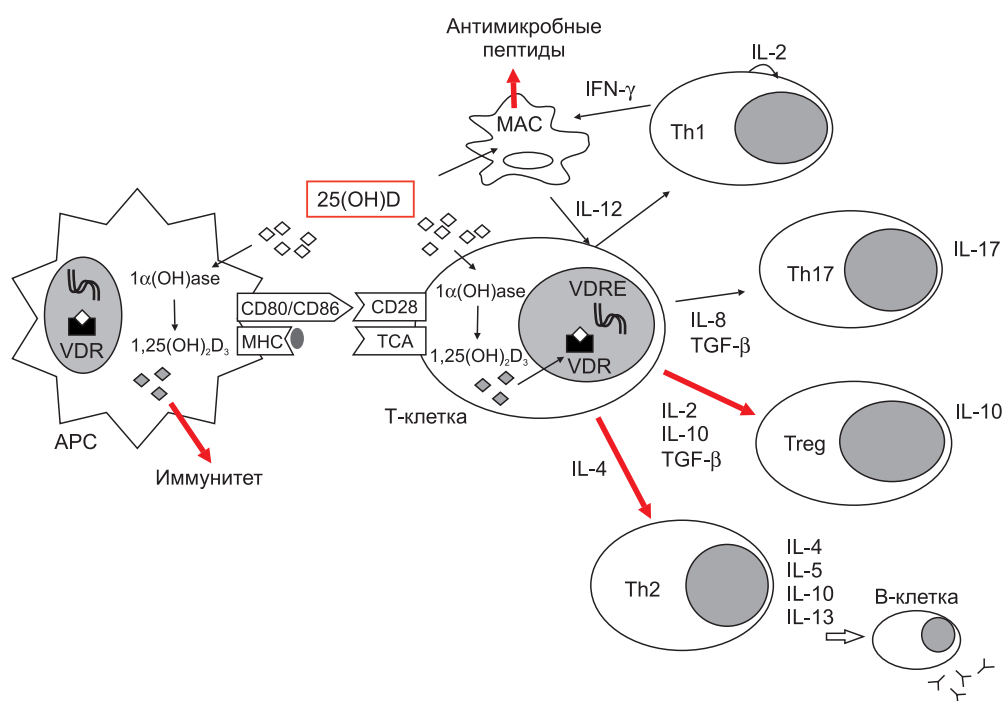


Рис. 3. Иммуномодулирующие эффекты витамина D (Litwack G., ed. *Vitamins and the Immune System*, 2011) [39].

может приводить к нарушению работы звеньев иммунной системы, что наиболее опасно для беременных. В последние годы появились работы о связи дефицита витамина D со многими инфекционными заболеваниями, такими как туберкулёз, бактериальный вагиноз, воспалительная болезнь кишечника и др. Выявлены эффективные механизмы влияния кальцитриола на инфекционный фактор. Эта информация приобретает особое значение для использования физиологических средств, поддерживающих необходимый урогенитальный иммунитет во время гестации [38–43].

Повышенный интерес к витамину D как к гормону у акушеров-гинекологов связан прежде всего с тем, что большинство населения России, в том числе беременные женщины, обеспечены витамином D на уровне ниже 30 нг/мл. Накопленные за последние годы научные факты о мультимодальных свойствах витамина D требуют дальнейшего подтверждения, развития и осмысления.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–6, 9, 12, 15, 16, 18–23, 25, 28–32, 35–37, 39, 41–43 см. REFERENCES)

1. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. *Педиатрия*. 2011; 90 (6): 113–9.
2. Милотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецепторы витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии. *Биомедицина*. 2009; 1 (1): 55–67.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика. М.; 2014.
4. Беневоленская Л.И., ред. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (6): 499–530.
6. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребёнка*. 2012; 1(36): 105–11.
7. Бабик А.И., Каледина Е.А. Витамин D, кальций и рак молочной железы. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2009; 5(22): 1–8.
8. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина*. 2014; (9): 12–8.
9. Щеплягина Л.А. Программирование развития скелета у детей: роль витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2014; (3): 31–3.
10. Щеплягина Л.А., Крутикова Н.Ю., Моисеева Т.Ю. и др. Состояние костного метаболизма и линейный рост младенцев в зависимости от обеспеченности матери кальцием. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 86–9.
11. Щеплягина Л.А. Антенатальная профилактика рахита. *Лечение и профилактика*. 2013; 2(6): 7–12.
12. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013; 7(76): 42–7.
13. Руснак Ф.И. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек. *Вестник научно-технического развития*. 2009; (11): 52–64.
14. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Мирошниченко А.М., Ганковский В.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012; (2): 147–53.
15. Simpson R.U., Thomas G.A., Arnold A.J. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J. Biol. Chem.* 1985; 25 (260): 8882–91.
16. Simpson R.U., Bone H.G. Vitamin D and cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2009; 29 (6): 691–708.
17. On behalf of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm. Res.* 2002; 58: 39–51.
18. Holick M.F. Vitamin D and health: evolution, biologic, functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clinic Rev. Bone Miner. Metab.* 2009; 7: 2–19.
19. Hochberg Z., ed. Vitamin D and Rickets. *Endocrine Development*. Basel: Karger; 2003; vol. 6: 259–81.
20. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (8): 2062–72.
21. Spirichev V.B. About the biological effects of vitamin D. *Pediatrya*. 2011; 90 (6): 113–9. (in Russian)
22. Milotova N.M. The role of polymorphism of the VDR gene encoding vitamin D receptors in the pathogenesis of arterial hypertension. *Biomeditsina*. 2009; 1 (1): 55–67. (in Russian)
23. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: global perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88(7): 720–55.
24. Dedov I.I., Mel'nikhenko G.A. *Vitamin D deficiency: diagnosis, treatment and prevention. [Defitsit vitamina D: diagnostika, lecheniye i profilaktika]*. Moscow; 2014. (in Russian)
25. Benevolenskaya L.I., ed. *Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines. [Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lecheniye. Klinicheskiye rekomendatsii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
26. Khoo A.L., Chai L., Koenen H., Joosten I., Netea M., Van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit. Rev. Microbiol.* 2012; 38(2): 122–35.
27. Snopov S.A. The mechanisms of action of vitamin D on the immune system. *Meditinskaya immunologiya*. 2014; 16 (6): 499–530. (in Russian)
28. Abatur A.E., Zavorodnyaya N.Yu. Vitamin D-dependent antimicrobial peptide production. *Zdorov'ye rebenka*. 2012; 1(36): 105–11. (in Russian)
29. Bischoff H.A., Stahelin H.B., Dick W. et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18: 343–51.
30. Cantorna M.T. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 60–4.
31. Babik A.I., Kaledina E.A. Vitamin D, calcium and breast cancer. *Meditinskkiye aspekty zdorov'ya zhenshchiny*. 2009; 5(22): 1–8. (in Russian)
32. Barry M.J., De Vries E., English D., Giovannucci E. et al. *Vitamin D and Cancer*. IARC 2008. World health organization. International Agency for Research on Cancer. Working Group Reports. 2008; 5.
33. Kienreich K., Grüber M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F. et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J. Med. Res.* 2013; 137: 669–79.
34. Jørgensen S.P., Agnholt J., Glerup H. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease — a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 32 (3): 377–83.
35. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–81.
36. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern. Med. Rev.* 2008; 13 (1): 6–20.
37. Bikle D. Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7: 58–63.
38. Mal'tsev S.V., Mansurova G.Sh. Vitamin D metabolism and ways to implement its main functions. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (9): 12–8. (in Russian)
39. Arora Ch.P., Hobel C.J.I. Vitamin D — a novel role in pregnancy. *Biopolymers and Cell*. 2010; 26 (2): 97–104.
40. Shcheplyagina L.A. Programming skeletal development in children: the role of vitamin D. *Osteoporoz i osteopatii*. 2014; (3): 31–3. (in Russian)
41. Shcheplyagina L.A., Krutikova N.Yu., Moiseyeva T.Yu. et al. The state of bone metabolism and linear growth of infants, depending on the availability of calcium to the mother. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5 (5): 86–9. (in Russian)
42. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., David R.M., van Dam R.M., Bralley A., et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *Plos One*. 2008; 3: e3753.
43. Stene L.C., Ulrikken J., Magnus P., Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000; 43: 1093e8.

REFERENCES

30. Robinson C.J., Alanis M.C., Wagner C.L., Hollis B.W., Jonson D.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am. J. Ob. Gyn.* 2010; 203(4): 366.e1-6.
31. Kovacs C.S., Kronenberg H.M. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr. Rev.* 1997; 18: 832e72.
32. Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009; 20: 720e6.
33. Shcheplyagina L.A. Antenatal prevention of rickets. *Lecheniye i profilaktika.* 2013; 2(6): 7-12. (in Russian)
34. Mal'tseva L.I., Vasil'yeva E.N. New approaches to assessing the role of vitamin D in the reproductive health of women. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; 7(76): 42-7. (in Russian)
35. Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2010; 8(2): 103-7.
36. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55 (1): 96-108.
37. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J. Laryngol. Otol.* 2010; 124(5): 465-9.
38. Rusnak F.I. Vitamin D and the progression of kidney disease. *Vestnik nauchno tekhnicheskogo razvitiya.* 2009; (11): 52-64. (in Russian)
39. Litwack G., ed. *Vitamins and the Immune System.* 1st Ed. Vol. 86. Academic Press; 2011.
40. Koval'chuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Miroshnichenkova A.M., Gankovskiy V.A. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of human infectious diseases. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye».* 2012; (2): 147-53. (in Russian)
41. Talat N., Perry S., Parsonnet J., Dawood G., Hussain R. Vitamin D Deficiency and Tuberculosis Progression. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(5): 853-5.
42. Jahnsen J., Falch J.A., Mowinckel P., Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37: 192-9.
43. Bodnar L.M., Krohn M.A., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J. Nutr.* 2009; 139: 1157e61.

Поступила 22.03.2019
Принята к печати 02.04.019