

<https://doi.org/10.17116/rosakush201818130-36>

Метаболизм витамина D при нормальных и патологических состояниях у беременных

Асп. М.А. ИГНАТЬЕВА*, д.м.н. С.В. НОВИКОВА, проф., д.м.н. М.П. КОСТИНОВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (дир. — проф. В.А. Петрухин)
Минздрава Московской области, Москва, Россия

В обзоре литературы представлены современные данные, касающиеся метаболизма витамина D. Основная роль витамина D в организме заключается в регуляции кальциевого, костного обмена. Однако последние исследования показали, что он не только дает «классические» эффекты, но и играет роль в развитии различных заболеваний: сердечно-сосудистых, хронических заболеваний легких, сахарного диабета, онкологических, артериальной гипертензии, рассеянного склероза, депрессии, ревматоидного артрита, туберкулеза, воспалительных заболеваний кишечника и др. Достаточный уровень витамина D предупреждает множество гинекологических заболеваний, а также снижает риск присоединения большинства гестационных осложнений. Тесная взаимосвязь иммунной системы с репродуктивной функцией организма и новые данные о влиянии витамина D на процесс воспаления и противоинфекционный иммунитет открывают новые горизонты для исследований, в частности, для оценки эффективности применения витамина D при вагинальных инфекциях у беременных.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, гестационные осложнения, иммунитет.

Vitamin D metabolism in normal and pathological conditions in pregnant women

M.A. IGNATYEVA, Postgraduate Student; S.V. NOVIKOVA, MD; Prof. M.P. KOSTINOV, MD

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

This literature review presents an update on vitamin D metabolism. Vitamin D plays a key role in the regulation of calcium and bone metabolism. However, recent investigations have shown that the latter has not only «classic» effects, but also plays a role in the development of various diseases: cardiovascular, chronic lung disease, diabetes mellitus, cancer, hypertension, multiple sclerosis, depression, rheumatoid arthritis, tuberculosis, inflammatory bowel diseases, and others. The sufficient level of vitamin D prevents many gynecological diseases and reduces the risk of joining the majority of gestational complications. The close relationship between the immune system and reproductive function and new evidence for the effect of vitamin D on inflammation and anti-infectious immunity open new horizons for investigations, in particular, to study the effectiveness of using vitamin D in pregnant women with vaginal infections.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, gestational complications, immunity.

Беременность, хотя и рассматривают как уникальную модель иммунологической толерантности организма матери по отношению к генетически чужеродному плоду с транзиторными изменениями в иммунной системе на протяжении всего срока наблюдения, при беременности повышается риск развития инфекционных заболеваний или обострения сопутствующей инфекционной патологии [1–4]. Назначение традиционной базисной антибактериальной и противовирусной терапии имеет ограничения. Иммуномоделирующая терапия, часто применяемая на практике в комплексе лечения основного заболевания у иммунокомпрометированных пациенток, также редко назначается из-за недостаточного изученного влияния на течение беременности и развитие плода [5–10].

В настоящее время большие надежды связывают с применением витамина D. Основная роль витамина D в организме заключается в регуляции кальциевого обмена. Однако последние исследования показали, что он не только дает «классические» эффекты, но и участвует в регуляции многих физиологических процессов. По мнению

ряда исследователей [11, 12], витамин D имеет преимущества перед назначением системных иммуномодуляторов.

Витамин D: основная роль и метаболизм в организме

Витамин D — жирорастворимый витамин, который содержится в некоторых продуктах питания, включая кисломолочные продукты (4 МЕ на 100 мл), такие как творог, сыр, растительное и сливочное масло (35 МЕ), сырые желтки (25 МЕ), морепродукты и печень рыбы (до 50 МЕ), говяжью печень (13 МЕ). Чтобы получить 2000 МЕ витамина D в день, необходимо съесть сотни граммов рыбы и несколько десятков яиц, выпить сотни стаканов молока.

Клинические исследования показали, что даже проживание в тропиках и прием витамина D в профилактической дозировке не являются эффективной мерой профилактики дефицита витамина D во время беременности. Исследование уровня витамина D в пуповинной крови, проведенное на Гавайях, продемонстрировало, что значи-

тельный дефицит витамина D имелся у 28% плодов, а недостаточность витамина D — у 50%, причем дефицит витамина D чаще наблюдался у темнокожих участниц [13].

Синтез витамина D в организме человека возможен только в условиях воздействия ультрафиолета на кожу. При этом имеют значение время суток, тип кожи, степень ее пигментации, возраст, физическая активность, обеспеченность организма другими витаминами, степень загрязненности окружающей среды [14].

Метаболизм витамина D

Для превращения витамина D, как поступающего в организм из продуктов питания и пищевых добавок, так и образующегося под воздействием солнечных лучей, в активную форму в организме проходят два этапа гидроксилирования. Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в печени (до 90%) при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы — 25-гидроксивитамина D или кальцидиола [15]. Гидроксилирование витамина D в печени осуществляется без внепеченочных регуляторных влияний и является полностью субстратзависимым процессом. Реакция 25-гидроксилирования протекает быстро и ведет к повышению уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови [16]. Дальнейшая реакция 1 α -гидроксилирования 25-гидроксивитамина D протекает преимущественно в клетках проксимальных отделов канальцев коркового вещества почки при участии фермента 1 α -гидроксилазы, в результате чего синтезируется физиологически активный D-гормон — кальцитриол. Уровень кальцитриола в крови определяется активностью фермента в почках и контролируется паратиреоидным гормоном. Регуляция осуществляется благодаря отрицательной обратной связи между ингибированием фермента высокими концентрациями самого кальцитриола и факторами роста фибробластов [17].

В клетках различных тканей организма выявлены специфические рецепторы к витамину D (VDR), благодаря чему витамин D стали классифицировать как D-гормон. Его основная функция заключается в способности генерировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов [18, 19].

Выявлен локус ДНК, к которому прикрепляется рецептор витамина D, что позволило расшифровать многие гены, реализующие воздействия витамина D на организм. Часть генов активизируется моментально, часть — через определенное время. D-гормон регулирует экспрессию около 3% всего генома человека (более 1000 генов) [20, 21].

Синтез кальцитриола происходит во многих тканях, включая кишечник, мышцы, островковые клетки поджелудочной железы, клетки предстательной железы и яичников. Недостаток экзогенного витамина D замедляет этот процесс. Процесс локальной продукции кальцитриола регулируют до 1000 генов. Этим объясняются тканевая специфика и многообразие эффектов витамина D [22]. Показателем статуса витамина D в сыворотке крови является концентрация 25-гидроксивитамина D, так как он обладает продолжительным периодом полураспада в крови (около 15 дней) [23, 24].

Распространенность и клинические проявления дефицита витамина D

По оценкам ВОЗ, около 1 млрд человек в мире испытывают дефицит витамина D [25, 26]. В России, по дан-

ным когортных исследований [27], дефицит витамина обнаружен у 40–90% населения. До 70% представителей популяции имеют субоптимальные уровни витамина D: от недостаточности до тяжелого дефицита (35% — недостаточность, 25% — дефицит, 10% — тяжелый дефицит). Среди населения Западной и Центральной Европы — аналогичная ситуация. Есть данные, что 80–90% населения Европы считаются здоровыми, но страдают от недостаточности витамина D (<30 нг/мл), а 70% среди них имеют выраженный дефицит (<20 нг/мл).

Выделяют три степени гиповитаминоза D:

- недостаточность (20–29,99 нг/мл);
- дефицит (ниже 20 нг/мл);
- тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл).

Вопрос верхней границы нормы остается дискуссионным. Однако адекватным считается уровень витамина D >30 нг/мл (>75 нмоль/л) [11]. Согласно рекомендациям Канадского общества экспертов по изучению витамина D, оптимальным уровнем витамина D в сыворотке крови можно считать 40–60 нг/мл. Только достижение такой концентрации может снизить риск развития остеопороза, сахарного диабета 2-го типа, различных видов онкологических заболеваний [28]. При уровне, превышающем 150 нг/мл (375 нмоль/л), возможно проявление токсичности витамина D (см. таблицу).

В группе риска развития дефицита витамина D находятся дети первого года жизни, пожилые и темнокожие люди, люди с ограниченным пребыванием на солнце, люди с высоким индексом массы тела, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, связанными с нарушением всасывания жиров, а также беременные [12, 16].

Клинические проявления дефицита витамина D довольно широки и связаны с развитием большинства болезней современного мира.

Дефицит витамина D, прежде всего, сказывается на нарушении кальций-фосфорного и костного обмена. Поскольку в норме витамин D повышает всасывание кальция в кишечнике, его недостаток приводит к увеличению уровня паратиреоидного гормона, вторичному гиперпаратиреозу, который поддерживает нормальный уровень кальция за счет мобилизации его из скелета. Паратиреоидный гормон повышает активность остеокластов и тем самым приводит к снижению минеральной плотности костей, остеопении и остеопорозу [11]. Дефицит витамина D у взрослых приводит к миопатии, симптомами которой являются мышечная слабость, трудности при ходьбе и поддержании равновесия, склонности к падениям, что значительно увеличивает риск переломов [29, 30].

Однако существует множество других, так называемых внескостных клинических проявлений дефицита витамина D. Исследования [31–33] показали, что смертность от онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета повышается с удаленностью региона проживания пациентов от экватора, и выживание при различных видах онкологических заболеваний выше летом, чем зимой. Это вызвало предположение о наличии связи между данными заболеваниями и уровнем инсоляции, а также уровнем обеспеченности витамином D.

К настоящему времени получены данные об увеличении на фоне дефицита витамина D риска развития рака различных локализаций [34, 35]. Примечательно, что в течение 4-летнего периода наблюдения в двойном слепом рандомизированном исследовании было показано снижение общего онкологического риска на 60% среди 1179 здо-

Интерпретация концентраций 25-гидроксивитамина D, принятая Российской ассоциацией эндокринологов [11]

Классификация	Уровень 25-гидроксивитамина D в крови, нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	<10 (<25)	Повышенный риск развития рахита, остеомаляции, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	<20 (<50)	Повышенный риск потери костной ткани, риск вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	21–30 (51–75)	Высокий риск потери костной ткани и риск вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30* (≥75)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение частоты падений и переломов на 20%
Уровень с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 (>375)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцификсия
Рекомендованный референсный интервал для лабораторий 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)		

ровых женщин в постменопаузе, получавших лечение витамином D и кальцием, по сравнению с таковым у пациенток, получавших плацебо [36]. Оптимальным уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови для профилактики онкологических заболеваний, по данным исследований [37], является 40–60 нг/мл.

Доказано, что витамин D может играть определенную роль в профилактике и лечении сахарного диабета 1-го типа, нарушении толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, ОРВИ, туберкулеза, воспалительных заболеваний кишечника и др. [38–46]. Дополнительный прием витамина D ассоциировался с достоверным снижением частоты обострений бронхиальной астмы, среднее число приступов за год на фоне приема витамина D уменьшалось с 0,44 до 0,22 случая на человека. Препараты витамина D также снижали риск обострений с необходимостью госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи с 6 до 3 таких случаев на 100 пациентов [47]. С недостаточностью витамина D в организме связаны такие патологические состояния, как аллергические заболевания, целиакия, хронические заболевания легких, депрессия, метаболический синдром, ожирение [48]. Результаты исследований показали, что снижение уровня витамина D в крови на 10 нг/мл увеличивает риск смерти от всех причин на 16% [49]. В любом случае, дефицит витамина D является маркером плохого состояния здоровья независимо от того является ли этот дефицит фактической причиной ухудшения данного показателя здоровья или ассоциирован с другими факторами [50].

Витамин D и женское здоровье

Витамин D влияет на репродуктивное здоровье человека. Достаточная обеспеченность витамином D предупреждает множество гинекологических заболеваний. Согласно данным крупного исследования, проведенного в США и включавшего 70 566 женщин, плазменный уровень витамина D обратно коррелировал с распространенностью у них эндометриоза. Женщины, у которых уровень витамина D был достаточным, имели на 24% меньшую частоту эндометриоза, чем те, у которых был дефицит витамина D [51]. Другое крупное исследование демонстри-

рует низкий уровень витамина D у пациенток с высоким риском объемных образований матки и бесплодием. Потенциальный терапевтический эффект витамина D у этой группы пациенток, заключающийся в угнетении роста миоматозных узлов, был подтвержден в исследованиях как на животных, так и у человека [52].

В настоящее время проведен ряд исследований, изучающих влияние витамина D на результаты вспомогательных репродуктивных технологий. В группе пациенток с достаточным уровнем витамина D частота наступления беременности была значительно выше по сравнению с таковой в группе с недостаточностью витамина D. Данное исследование показало, что женщины с высоким уровнем витамина D с большей вероятностью могут забеременеть в результате экстракорпорального оплодотворения [53]. Нормальный уровень витамина D у беременных и кормящих матерей является залогом полноценного развития костной системы ребенка на протяжении всей жизни. Исследование 1139 беременных показало, что на 6-е сутки жизни уровень кальция и 25-гидроксивитамина D выше у детей, матери которых получали 400 МЕ витамина D с 12-й недели беременности [54]. Дефицит витамина D программирует задержку формирования структур мозга у плода, развитие неонатального сепсиса, врожденной катаракты, определяет также в будущем развитие у детей и взрослых сердечно-сосудистых, аллергических, психических и онкологических заболеваний, а также сахарного диабета [48].

В тканях репродуктивных органов (в яичниках, матке, плаценте, яйцках) обнаруживаются рецепторы к витамину D и 1 α -гидроксилазе, что подтверждает связь витамина D с репродуктивным здоровьем [55]. Недостаточность витамина D ассоциирована с рядом гестационных осложнений, включая преэклампсию и фетоплацентарную недостаточность.

У пациенток с преэклампсией в 2,5 раза чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови, что сопровождается двукратным превышением уровня паратиреоидного гормона [56, 57]. В исследовании Европейской ассоциации по борьбе с сахарным диабетом [58] было доказано, что женщины с пониженным уровнем витамина D в плазме крови на протяжении I триместра беременности имеют повышенный риск развития гестационного сахар-

ного диабета. При этом признаки гестационного сахарного диабета выявлены у 44 (8,8%) участниц. Анализ результатов показал, что снижение уровня 25-гидроксивитамина D на одно стандартное отклонение (18,8 нмоль/л) повышало риск развития гестационного сахарного диабета на 40%, вне зависимости от величины избыточной массы тела беременной. Во II триместре у беременных с гестационным сахарным диабетом отмечено снижение чувствительности к инсулину по сравнению с таковой у здоровых беременных. Следовательно, у женщин с высоким уровнем 25-гидроксивитамина D риск снижения чувствительности к инсулину значительно ниже.

Показана также связь между степенью дефицита витамина D и преждевременными родами. По оценке исследователей, около 50% всех наблюдений преждевременных родов и 80% преждевременных родов до 32 нед в США связаны с инфекционными процессами. При этом отмечают прямую связь между дефицитом витамина D и частотой инфекционных проявлений в плаценте [59, 60]. Исследование в университете Питтсбурга продемонстрировало связь дефицита витамина D в ранние сроки беременности с бактериальным вагинозом (БВ), который широко распространен среди женщин репродуктивного возраста и приводит к развитию акушерских и перинатальных осложнений. Оказывая влияние на иммунную систему, витамин D может играть определенную роль в появлении БВ. В исследование были включены 469 беременных до 16 нед гестации. Среди них у 41% был БВ, у 52% — дефицит витамина D. При этом дефицит витамина D у беременных с БВ был наиболее выражен. Напротив, частота БВ у беременных с нормальным уровнем витамина D снижалась [61]. Однако исследований по оценке эффективности применения препаратов витамина D при БВ у беременных не проводилось.

Витамин D и иммунитет

В последнее время особого внимания заслуживают исследования воздействия витамина D на процесс воспаления и изучение противовоспалительного иммунитета витамина D. Иммунорегуляторное действие витамина D обусловлено основными его иммуномодулирующими эффектами: регуляцией деления Т-хелперов, модуляцией уровней профиля цитокинов, регуляцией дифференцирования В-клеток и эффектов интерферона [62]. Витамин D регулирует уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , γ -интерферона) в ответ на бактериальную инфекцию. Это происходит благодаря воздействию на Toll-рецепторы — TLR-2, TLR-4, дектин-1 и рецептор маннозы, что приводит к синтезу антимикробных пептидов — кателицидина и дефенсина [63]. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и нарушают целостность бактериальной клетки. Кроме того, проникая в цитоплазму бактерии или другого паразита, антимикробные пептиды связываются с клеточными ДНК и РНК, что также ведет к смерти бактериальной клетки. Обработка моноцитов 1,25-дегидроксивитамином D повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48—140 раз, причем повышение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [64].

Хорошо изучена возможность применения витамина D при лечении туберкулеза [45, 65]. Исследования также показали, что этот витамин может применяться для профилактики и лечения других инфекционных заболеваний —

хронического ринита и риносинусита, гриппа, вирусного гепатита [66—69]. Исследования иммуномодулирующих эффектов витамина D подтверждаются результатами клинических научных работ. Так, уровень витамина D заметно снижен у детей 2—5 лет с синдромом периодической лихорадки. Курс лечения витамином D значительно сокращал число приступов лихорадки в год и снижал общую продолжительность эпизодов лихорадки [70]. Установлено также, что витамин D повышает врожденный антимикробный иммунный ответ путем индукции эндогенного антимикробного пептида кателицидина. В клиническом исследовании с участием пациентов в отделениях интенсивной терапии была установлена корреляция между концентрацией 25-гидроксивитамина D в плазме крови с уровнем кателицидина. Этот эффект был установлен у пациентов как с сепсисом, так и без сепсиса. Уровень кателицидина и витамин-D-связывающего белка были значительными у пациентов, находящихся в критическом состоянии, по сравнению со здоровыми добровольцами [71].

Дозировки и формы витамина D

В настоящее время необходимость назначения профилактических и лечебных доз витамина D не вызывает сомнения. В практических рекомендациях по поступлению витамина D и лечению его дефицита в Центральной Европе беременным и кормящим рекомендовано начать, либо продолжить дополнительный прием препаратов витамина D в соответствии с рекомендациями для взрослых. Адекватное потребление витамина D должно быть обеспечено до беременности. Добавление препаратов витамина D 1500—2000 МЕ/сут (37,5—50,0 мкг/сут) должно начинаться, по крайней мере, со II триместра беременности. Акушеры-гинекологи должны рассматривать назначение препаратов витамина D беременным вскоре после подтверждения беременности. Периодически следует проводить мониторинг концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови для определения достижения оптимального уровня и проверки эффективности дополнительного приема витамина D. Целью добавления препаратов витамина D является достижение и поддержание 25-гидроксивитамина D в концентрации 30—50 нг/мл (75—125 нмоль/л). Самой высокой ежедневной дозой витамина D, которая не вызывает риска побочных эффектов, является 4000 МЕ/сут (100 мкг/сут) для беременных и кормящих женщин [12].

Серьезных исследований по оценке эффективности применения витамина D при инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных в доступной медицинской литературе нам обнаружить не удалось. Хотя связь между гиповитаминозом D и развитием акушерских осложнений, с одной стороны, и связь между инфекционными заболеваниями органов малого таза и акушерскими осложнениями — с другой, хорошо доказана, но применение витамина D для коррекции его дефицита, а также для профилактики и лечения вагинальных инфекций у беременных в настоящее время не изучено. Начатое нами исследование, посвященное оценке эффективности применения витамина D при вагинальных инфекциях у беременных, возможно, поможет оптимизировать лекарственное воздействие на пациенток и улучшить перинатальные исходы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steinborn A, Schmitt E, Kisielewicz A, Techenberg S, Seissler N, Mahnke K, Schaier M, Zeier M, Sohn C. Pregnancy-associated diseases are characterized by the composition of the systemic regulatory T-cell (Treg) pool with distinct subsets of Tregs. *Clin Exper Immunol*. 2011;167:84-98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04493.x>
- Warning JC, McCracken SA, Morris JM. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*. 2011;141:715-724. <https://doi.org/10.1530/rep-10-0360>
- Казимирко Н.К. Иммунология физиологической беременности. *Молодой ученый*. 2014;3:06:132-137. [Kazimirko NK. Immunology of physiological pregnancy. *Molodoi Uchenyi*. 2014;3:06:132-137. (In Russ.)].
- Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Дмитриева Е.В., Ахматова Н.К., Хромова Е.А., Магаршак О.О., Сависко А.А. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ при респираторных инфекциях у беременных. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;2:38-45. [Kostinov MP, Lukachev IV, Meshcheryakova AK, Dmitrieva EV, Akhmatova NK, Khromova EA, Magarshak OO, Savisko AA. Induction of effectors of congenital and adaptive immunity in the treatment with the topical form of recombinant interferon- $\alpha 2b$ in respiratory infections in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017;2:38-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino2014650-53>
- Костинов М.П., Хромова Е.А., Сависко А.А., Костинова А.М. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беременности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа. *Consilium Medicum*. 2016;18:6:59-62. [Kostinov MP, Khromova EA, Savisko AA, Kostinova AM. Functional features of the immune system in the physiological course of pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum*. 2016;18:6:59-62. (In Russ.)].
- Хайтов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014;656. [Khaitov RM, Il'ina NI. *Allergology and immunology: national handbook*. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2014;656. (In Russ.)].
- Костинов М.П., Озерецковский Н.А. *Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник*. М.: Миклош. 2004;256. [Kostinov MP, Ozereckovskii NA. *Clinical and immunological efficiency of immunobiological preparations. Spravochnik*. Moscow: Miklosh. 2004;256. (In Russ.)].
- Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуно-терапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010;4:9. [Afinogenova VP, Lukachev IV, Kostinov MP. Immunotherapy: the mechanism of action and the clinical use of immunocorrecting drugs. *Lechashhii Vrach*. 2010;4:9. (In Russ.)].
- Костинов М.П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. *Медицина для всех*. 1997;110. [Kostinov MP. New in the clinic, diagnosis and vaccine prevention of controlled infections. *Medicina dlya vseh*. 1997;110. (In Russ.)].
- Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей. *Медицина для всех*. 1997;111. [Kostinov MP. Immunocorrection in pediatrics: Practical guide for physicians. *Meditsina dlya vseh*. 1997;111. (In Russ.)].
- Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. Федеральные клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М. 2015;77. [Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov FGBU «Endokrinologicheskii nauchnyi tsentr» Minzdrava RF. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. Moscow. 2015;77. (In Russ.)].
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Debski R, Decsi T, Dobrzanska A, Franek E, Glusko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiazek JB, Ksezopolska-Orlowska K, Lewinski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalcecki M, Talalai M, Varbiro S, Zmijewski MA. Practical guide for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endocrinol Polska*. 2013;64:4:319-327. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0012>
- Halm BM, Lai JF, Pagano I, Cooney W, Soon RA, Franke AA. Vitamin D deficiency in cord plasma from multiethnic subjects living in the tropics. *J Am Coll Nutr*. 2013;32:4:215-223. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.821886>
- Holick MF. Vitamin D; Extraskeletal health. *Rheum Diss Clin North Amer*. 2012;38:1:141-160. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.013>
- Gascon-Barre M. The Vitamin D 25-Hydroxylase. *Vitamin D*. 2005;1:47-67. <https://doi.org/10.1016/b978-012252687-9/50007-3>
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96:7:1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Плешнева А.В., Пигарова Е.А., Джеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предупреждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;2:33-42. [Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices. *Ozhireniye i metabolism*. 2012;2:33-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/omet2012233-42>
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med*. 2007;357:266-281. <https://doi.org/10.1056/nejmra070553>
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinol*. 2000;141:1317-1324. <https://doi.org/10.1210/en.141.4.1317>
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Lieten L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Rev*. 2008;29:720-726. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- Blomberg J.M., Dussing S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids*. 2012;77:10:903-909. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.02.020>
- Скрипникова И.А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2012;1:34-37. [Skripnikova IA. Diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii*. 2012;1:34-37. (In Russ.)].
- Снопов С.А. Механизм действия витамина D на иммунную систему. *Медицинская иммунология*. 2014;16:6:499-530. [Snopov SA. The mechanism of action of vitamin D on the immune system. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014;16:6:499-530. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2014-6-499-530>
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. Department of Medicine, Section of Endocrinology, Nutrition, and

- Diabetes, and Vitamin D, Skin and Bone Research. *J Clin Investiga-tion*. 2006;116:8:2062-2072. <https://doi.org/10.1172/jci29449>
25. Hochbarg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y & Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Hormone Res Pediatr*. 2002;58:39-51. <https://doi.org/10.1159/000063214>
 26. Holick MF. Vitamin D and health: Evolution, biologic, functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Mineral Metabol*. 2009;7:2-19. <https://doi.org/10.1007/s12018-009-9026-x>
 27. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств. *Гинекология*. 2015;04:19-22. [Pestrikova TYu, Yachinskaya TV. Vitamin D and its role in the formation of postmenopausal disorders. *Ginekologiya*. 2015;04:19-22. (In Russ.)].
 28. The Vitamin D Society. URL. <http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>
 29. Suresh E, Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management. *Postgraduate Med J*. 2013;89:1054:470-477. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-131752>
 30. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2009;339:3692-3692. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3692>
 31. Grant WB. Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results in Cancer Research*. 2003;164:371-377. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55580-0_27
 32. Scragg R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultraviolet radiation. *Int J Epidemiol*. 1981;10:4:337-341. <https://doi.org/10.1093/ije/10.4.337>
 33. Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J, Schwartz G, Baade P, Moller H. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer*. 2006;119:7:15301536. <https://doi.org/10.1002/ijc.22052>
 34. Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging World—Wide public health problem. *J Environmental Res Public Health*. 2009;6:2585-2607. <https://doi.org/10.3390/ijerph6102585>
 35. Grant WB, Mohr SF. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol*. 2009;19:7:446-454. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.12.014>
 36. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutrition*. 2007;85:6:1586-1591.
 37. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*. 2009;19:7:468-483. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2009.03.021>
 38. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:9292:1500-1503. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06580-1)
 39. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutrition*. 2004;79:5:820-825.
 40. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2017-2029. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
 41. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension current evidence and future directions. *Hypertension*. 2010;56:5:774-779. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.140160>
 42. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Advanc Neurol Dis*. 2013;6:2:81-116. <https://doi.org/10.1177/1756285612473513>
 43. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag K. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:72-77.
 44. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25- hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and nutrition examination survey. *Arch Int Med*. 2009;169:4:384. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.560>
 45. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:1:77-88. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70275-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70275-x)
 46. Ghaly S, Lawrance I. The role of vitamin D in gastrointestinal inflammation. *Exper Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:8:909-923. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.925796>
 47. Vitamin D, Eases Asthma. *Cochrane Review Finds. Medscape*. 2016.
 48. Громова О.А., Мальцев С.В., Захарова И.Н., Намазова-Баранова Л.С. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D. Обзор симпозиума. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13. [Gromova OA, Mal'tsev SV, Zakharova IN, Namazova-Baranova LS. The role of vitamin D in the formation of child health. National program for the provision of vitamin D. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13. (In Russ.)].
 49. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieffe-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS, Pan A, Johnson L, Crowe F, Hu FB, Franco OH. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and metaanalysis of observational cohort and randomised intervention studies. *Br Med J*. 2014;348:2:1903. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1903>
 50. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabet Endocrinol*. 2014;2:1:76-89. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70165-7)
 51. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willet WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a Prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177:5:420-430. <https://doi.org/10.1093/aje/kws247>
 52. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2014;99:6:E1137-E1145. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4161>
 53. Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMAJ Open*. 2013;1:2:E77-E82. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20120032>
 54. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, Giles MM, Brown JK, Turner TL, Wilkinson EM, Forfar JO, Barrie WJ, McKay GS, Pocock SJ. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J*. 1980;281:6232:11-14. <https://doi.org/10.1136/bmj.281.6232.11>
 55. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutrition*. 2007;137:2:447-452.

56. Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients*. 2017;9:2:138. <https://doi.org/10.3390/nu9020138>
57. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:6:551-554. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.022>
58. Arthur M Baker, Sina Haeri, Carlos A Camargo, Alison M Stuebe, Kim A Boggess. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012;28:2:164-168. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1282>
59. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obst Gynecol*. 2015;125:2:439-447. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000621>
60. Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a metaanalysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8:5:301. <https://doi.org/10.3390/nu8050301>
61. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutrition*. 2009;139:6:1157-1161. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103168>
62. Sundaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Advanc Nutrition*. 2012;3:4:517-525. <https://doi.org/10.3945/an.112.002162>
63. Khoo A, Chai LY, Koenen HJ, Oosting M, Steinmeyer A, Zuegel U, Joosten I, Netea MG, van der Ven AJ. Vitamin D (3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*. 2011;55:2:294-300. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.016>
64. Liu PT. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*. 2007;179:4:2060-2063. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2060>
65. Rook G.A. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:4:768-770. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.4.768>
66. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Annali dell' Istituto Superiore De Sanita*. 2012;48:3:319-327. https://doi.org/10.4415/ann_12_03_13
67. Abuzeid WM, Akrab NA, Zacharek MA. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:1:13-17. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e32834eccdb>
68. Sandaram ME, Coleman LA. Vitamin D and influenza. *Advanc Nutrition*. 2012;3:4:517-525. <https://doi.org/10.3945/an.112.002162>
69. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*. 2007;179:4:2060-2063. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2060>
70. Stagi S, Bertini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:6:964-968. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.026>
71. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Translational Med*. 2009;7:28. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-28>

Поступила 16.10.17