

## ВИТАМИН D КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Бурлуцкая А.В., Коробкина О.Г.

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru*

Витамин D – жирорастворимый витамин, который содержится в небольшом количестве в определенных продуктах питания, а при условии воздействия ультрафиолетовых лучей на кожу синтезируется в организме человека. В настоящее время получены бесспорные доказательства того, что витамин D является прегормоном, к которому практически в каждой клетке организма человека обнаружены рецепторы. Цель обзора – осветить современные представления о роли витамина D как предиктора различных заболеваний, а также влияния на тяжесть их течения. Проведен анализ российской и зарубежной литературы в базах Elibrary, Web of Science, PubMed. Были использованы ключевые слова «vitamin D», «children», «effects of vitamin D», «vitamin D deficiency» «витамин D», «дети», «эффекты витамина D», «дефицит и недостаточность витамина D». Включённые в обзор научные работы были опубликованы в последние семь лет. Витамин D является одним из веществ, разнонаправленно влияющих на метаболизм. Доказано, витамин D оказывает влияние на минерализацию и резорбцию костной ткани, на сердечно-сосудистую систему и уровень артериального давления, регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, оказывает иммуностимулирующее, иммуномодулирующее и нейропротекторное действие. Имеются данные о вовлечении его в патогенез сахарного диабета, бронхиальной астмы, аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: витамин D, дети, костные и внекостные проявления, дефицит витамина D, эффекты витамина D

## VITAMIN D AS A PREDICTOR OF DISEASES IN CHILDREN

Burlutskaya A.V., Korobkina O.G.

*Kuban State Medical University Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru*

Vitamin D is a fat-soluble vitamin that is found in small amounts in certain foods, and when exposed to ultraviolet rays on the skin, it is synthesized in the human body. Currently, there is indisputable evidence that vitamin D is a prohormone, to which receptors are found in almost every cell of the human body. The purpose of the review is to highlight modern ideas about the role of vitamin D as a predictor of various diseases, as well as the effect on the severity of their course. The analysis of Russian and foreign literature in the databases Elibrary, Web of Science, PubMed. Key words were used: “vitamin D”, “children”, “effects of vitamin D”, “vitamin D deficiency”, “vitamin D”, “children”, “effects of vitamin D”, “deficiency and deficiency of vitamin D”. The scientific papers included in the review have been published in the last 7 years. Vitamin D is one of the many-sided metabolic substances. It has been proven that vitamin D has an effect on the mineralization and resorption of bone tissue, on the cardiovascular system and the level of blood pressure, regulates cell proliferation, differentiation and apoptosis, has an immunotropic, immunomodulatory and neuroprotective effect. There is evidence of its involvement in the pathogenesis of diabetes mellitus, bronchial asthma, and autoimmune diseases.

Keywords: vitamin D, children, bone and extra-bone manifestations, vitamin D deficiency, vitamin D effects

Витамин D – жирорастворимый витамин секостероидного строения (в формуле кальцитриола кольцо В стероидной структуры разорвано, поэтому кальцитриол не является истинным стероидом), который содержится в небольшом количестве в определенных продуктах питания, а при условии воздействия ультрафиолетовых лучей на кожу, синтезируется в организме человека [1].

Еще до 1980-х гг. действие витамина сводилось исключительно к антирахитическим свойствам, а сегодня получены неоспоримые доказательства, что витамин D является

прегормоном, рецепторы к которому есть практически в каждой клетке организма человека [2].

Цель исследования – осветить современные представления о роли витамина D как предиктора различных заболеваний, а также влияния на тяжесть их течения.

### **Материалы и методы исследования**

Поиск публикаций осуществлялся по базам Elibrary, Web of Science, PubMed. Временной параметр поиска ограничивался семью годами. Были использованы такие ключевые слова, как «vitamin D», «children», «effects of vitamin D», «vitamin D deficiency», «витамин D», «дети», «эффекты витамина D», «дефицит и недостаточность витамина D». Источники литературы отобраны в зависимости от их научной значимости относительно темы обзора. Все научные работы, включённые в обзор, были опубликованы в последние семь лет, что в свою очередь повышает актуальность обзора. В процессе анализа использованы такие методы исследования, как контент-анализ, описательно-аналитический.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Витамин D в нашем организме представлен в двух формах – это холекальциферол и эргокальциферол, витамин D<sub>3</sub> и D<sub>2</sub> соответственно, которые имеют незначительные отличия в строении боковой цепи, что не влияет на обмен веществ, и их действие подобно гормональному. При этом есть одно «но»: эргокальциферол медленнее трансформируется в активные формы, чем холекальциферол, и вследствие этого он реже применяется для компенсации дефицитных состояний в организме человека. Существует также разница в образовании этих витаминов: у витамина D<sub>3</sub> два пути поступления в организм: эндогенно – синтез под воздействием ультрафиолетовых лучей спектра В в коже и экзогенно – с пищей, при этом витамин D<sub>2</sub> не синтезируется в нашем организме, а поступает исключительно извне с продуктами питания или в виде биологически активных добавок к пище [3].

Россия – самая большая по площади страна в мире, основная часть территории государства имеет низкую инсоляцию и малое среднегодовое количество солнечных дней, что не позволяет витамину вырабатываться в достаточных количествах каждый день в организме человека, что в итоге, естественно, приводит к развитию недостаточности витамина D в крови. Кроме самого факта низкой инсоляции, синтезу витамина D в коже препятствуют и иные причины, связанные с урбанизацией и временными погодными условиями – это смог, пыльные бури, туманность, облачность, загрязненность воздуха, а также то, что основную часть времени человек проводит в помещении, а через стекло ультрафиолетовые лучи спектра В не проникают, использование солнцезащитных кремов, смуглый цвет кожи и другие причины. Перечисленные факторы снижают синтез витамина D в коже практически до нуля [4].

Всемирной организацией здравоохранения, Программой ООН по окружающей среде и Всемирной метеорологической организацией в свое время был разработан такой показатель, как ультрафиолетовый индекс (УФ-индекс), отражающий степень ультрафиолетового излучения. УФ-индекс принимает значения от нуля и выше). Чем больше значение УФ-индекса, тем выше потенциальная опасность для кожи и глаз человека и тем меньше время, требуемое для причинения вреда здоровью, что также может ограничивать время экспозиции солнечных лучей на кожу вследствие соотношения риска и пользы. Чрезмерное воздействие УФ-лучей может привести к острым и хроническим последствиям для здоровья кожи, глаз и иммунной системы, однако небольшие дозы ультрафиолета жизненно необходимы для выработки в организме человека витамина D.

#### *Метаболизм витамина D*

Витамин D становится активным после того, как пройдет два этапа гидроксилирования в печени и в почках – присоединения ОН-группы. Первый этап заключается в том, что витамин D объединяется с витамин D связывающим белком (VDBP) плазмы крови, взаимодействующим с альбумином, и затем транспортируется в печень. Под воздействием фермента из семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы холекальциферол превращается в 25-гидроксихолекальциферол [25(OH)D] – первый активный метаболит, который является основной формой витамина D, циркулирующей в крови [5]. Второй этап происходит в почках с помощью действия фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы, преобразующего 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол – 1,25-дигидроксихолекальциферол [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Ведущая роль в обеспечении фосфорно-кальциевого гомеостаза, процессах минерализации и роста костей принадлежит именно кальцитриолу вместе с паратгормоном и тиреокальцитонином. Кальцитриол, в свою очередь, связывается со специфическим рецептором – витамин D связывающий рецептор (VDR – vitamin D receptor) – в целевых клетках, то есть тех клетках, которые являются непосредственной мишенью для этого вещества. На данный момент известно, что гены VDR экспрессируются практически во всех тканях организма, а в миелоидных клетках, клетках кожи, толстого кишечника и коры надпочечников их уровень наиболее высок [6]. Выявлено, что лишь некоторые клетки (эритроциты, гладкомышечные клетки матки, клетки Пуркинье головного мозга) не имеют VDR [7, 8].

#### *Витамин D и его содержание в крови*

Для понимания эффектов витамина D, конечно, необходимо знать, какие референсные интервалы считаются нормой, какие – недостаточностью, а какие – дефицитом. Для определения уровня витамина D в крови существует множество методов его лабораторной диагностики. Для определения статуса витамина D в крови используется его метаболит –

кальцидиол (25(OH)D). Несмотря на то, что интервалы, отображающие тот или иной статус витамина D в крови человека, имеются и известны (таблица), этот вопрос все еще дискуссионен и активно обсуждается [4].

Содержание кальцидиола – 25(OH)D в крови

Уровень	Концентрация 25(OH)D	Единицы измерения
Нормальный	Более 30 (более 75)	Нг/мл (нмоль/л)
Недостаточность	21–30 (51–75)	Нг/мл (нмоль/л)
Дефицит	Менее 20 (менее 50)	Нг/мл (нмоль/л)

Учитывая все вышесказанное, в Российской Федерации в 2018 г. была принята национальная программа по коррекции недостаточности витамина D у детей в соответствии с возрастом, согласно которой установлены следующие профилактические дозы: 0–1 мес. – 500 МЕ в сутки; 1–12 мес. – 1000 МЕ в сутки; 1–3 года – 1500 МЕ в сутки; 3–18 лет – 1000 МЕ в сутки.

Профилактические дозы, указанные выше, относятся к здоровым детям, но при этом необходимо учитывать детей из групп риска, например недоношенных и маловесных, с избыточной массой тела или ожирением, с уже проявившимися клиническими признаками рахита, с хроническими заболеваниями печени и почек и др., кроме того, имеет значение регион России, в котором проживает ребенок. Также существуют непосредственно факторы риска недостаточности витамина D у детей, которые можно предотвратить еще до развития этого состояния: сниженная солнечная инсоляция, уменьшенный кожный синтез витамина D, недостаточное поступление витамина с питанием, наличие хронической сопутствующей патологии, необходимость приема некоторых лекарственных препаратов [9].

Если брать в расчет размеры нашей страны, достаточно сложно адекватно оценить ситуацию с профилактическим назначением препаратов витамина D в разных регионах России. Но было проведено достаточно крупное исследование «РОДНИЧОК» (2013–2014 гг.), в которое вошли семь крупных ведущих региональных исследовательских центров России, расположенных на разных широтах, а значит, и с различным среднегодовым количеством солнечных дней. Приняли участие дети от 0 до 3 лет в количестве 56–205 детей в каждом городе. В ходе исследования выявлено, что в целом в Российской Федерации достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл) имеет только каждый третий ребенок: 60 % детей в возрасте 6–12 мес., менее чем 30 % детей второго и лишь 13 % детей третьего года жизни. Дефицит витамина D (<20 нг/мл) встречается у 61 % детей в возрасте 1–6 мес. и у 40 % детей в возрасте 6–12 мес. Таким образом, полученные данные в различных регионах РФ

свидетельствуют о высокой частоте недостаточности и дефицита витамина D, причем вне зависимости от географического положения или уровня инсоляции [10].

Витамин D в организме обладает совершенно разнообразным действием и не ограничивается лишь классическими костными проявлениями. Биологические и клинические эффекты витамина D, кроме влияния на опорно-двигательный аппарат, профилактики и лечения рахита, имеют довольно широкий спектр. Эффекты витамина D [4, 11]: регуляция фосфорно-кальциевого метаболизма, минерализация и резорбция костной ткани, влияние на сердечно-сосудистую систему и уровень артериального давления (АД), иммуностропное действие, нейропротекторное действие, иммуномодулирующее действие, протективное действие в отношении аутоиммунных заболеваний, регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Таким образом, эффекты витамина D делятся на классические и неклассические. Первая группа эффектов направлена на поддержание в плазме фосфорно-кальциевого обмена на должном уровне, что необходимо для процессов минерализации костей. Роль кальцитриола в костном гомеостазе заключается в активации кишечной абсорбции кальция и фосфора: только 10–15 % Ca и 60 % фосфатов из пищи всасываются в кишечнике без участия  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [12]; воздействию на метаболизм кальция и фосфора; индукции дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов, а также выработки остеокальцина – неколлагенового белка кости; регуляции роста скелета в длину и в ширину; дифференцировки клеток соединительной ткани.

Этот процесс (при достаточном уровне обеспеченности витамином D, а соответственно, макроэлементами) протекает пассивным путём, а наличие длительного дефицита витамина в итоге приводит к развитию такого заболевания, как рахит, со всеми возможными его проявлениями, включая задержку роста, скелетные деформации разного рода, остеопороз, остеопороз у детей в более старшем возрасте. Вторая группа эффектов витамина D – это неклассические. Влияние на иммунную систему достаточно разнообразно и многогранно, так как почти все типы клеток экспрессируют VDR, а некоторые из них даже могут синтезировать  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Поэтому недостаточное количество витамина D в крови может способствовать более частой заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, развитию аутоиммунных заболеваний и другое. Кроме этого, витамин D подавляет пролиферацию клеток, способствует активации процесса апоптоза, что может в значительной мере подавлять развитие онкопатологии. Витамин D влияет на мышечную ткань в виде увеличения объема мышц, их тонуса и мышечной силы, регулирует сокращение/расслабление мышечной ткани и проявляет множество других эффектов [11].

Дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма и повышением уровня смертности [13]. Витамин D рассматривается в качестве иммуномодулятора: действует на врожденный и приобретенный иммунитет, увеличивая продукцию антимикробных пептидов каталепидина и дефензинов [14], увеличивает клиренс бактерий, усиливая эпителиальные барьеры к инфекции и повышая функцию антигенпрезентирующих клеток, снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и повышает экспрессию противовоспалительных цитокинов макрофагами [15]. Недостаточность витамина D будет способствовать воспалительному иммунному ответу с участием Th1/Th17-клеток [16].

Во время беременности рецепторы витамина D и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма, экспрессируются в плаценте и децидуальной оболочке, что указывает на критически активную точку иммуномодуляции на границе мать – плод. Резкое 2–3-кратное увеличение концентрации активного гормона кальцитриола на ранних неделях беременности предполагает иммуномодулирующую роль в предотвращении отторжения плода матерью [17].

Кроме того, витамин D служит важным звеном нейроэндокринной регуляции развития нервной системы [18]. Уже на 20-й неделе беременности происходит активное образование VDR в клетках головного мозга плода, а в первые годы жизни ребенка их плотность в нейронах возрастает в десятки раз [19]. Витамин D обеспечивает взаимосвязь между событиями в жизни плода и болезнями во взрослой жизни. При дефиците увеличивается риск развития задержки формирования структур мозга, полноценного развития костной системы, атопических и сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и аутоиммунной патологии [20]. Дети с тяжелыми психическими расстройствами, в том числе психозами, имеют в 2 раза чаще недостаточность витамина D по сравнению с психически здоровыми. Дисбаланс витамина D может заложить основу для целого ряда расстройств у взрослых, в том числе патологии мозга (болезнь Паркинсона, эпилепсия, депрессия) [21, 22].

Дефицит витамина D связан не только с недостаточным поступлением извне, но и с возможным нарушением отдельных звеньев функционирования витамин D гормональной системы. Нарушения в отдельных органах и системах организма (например, при печеночной недостаточности, патологии почек со снижением клубочковой фильтрации, синдроме мальабсорбции, резистентности VDR к витамину D, приеме антиконвульсантов) способствуют повышению риска развития дефицита витамина D, что, в свою очередь,

создает возможности для развития негативных последствий для здоровья человека на протяжении всей жизни [23].

Связь витамина D с различными аутоиммунными заболеваниями вызывает большой интерес у исследователей, так как обнаруженные VDR в клетках иммунной системы позволяют заподозрить связь между недостаточностью витамина D и аутоиммунными болезнями. Так, было проведено большое количество работ, которые искали эту связь. Выделена обратная корреляция между уровнем витамина D и активностью ревматоидного артрита [24].

Считается, что недостаточность витамина D в крови может быть одним из факторов риска развития системной красной волчанки (СКВ). Возможная связь обострений СКВ с сезонными изменениями уровня витамина D в крови основывается на том, что у многих больных отмечается низкий уровень 25(OH)D в крови во время обострений заболевания в те периоды года, когда естественная инсоляция находится на достаточно низком уровне. По данным некоторых исследований недостаточность уровня витамина D в крови у больных СКВ отмечается у 38–96 % детей (уровень 25(OH)D — 20–30 нг/мл), а дефицитное состояние, при котором уровень 25(OH)D 10–20 нг/мл, наблюдалось у 8–30 % больных. Конечно, показатели уровня витамина D в крови как у здоровых, так и у больных детей зависят от множества факторов: время года, возраст, географическое расположение страны, этническая и расовая принадлежность, длительность течения болезни, объем сопутствующей терапии и т.д. Учитывая течение заболевания и возможные триггеры обострения, недостаточность витамина D в крови у больных СКВ может быть вследствие разных причин: это и низкая инсоляция из-за возможной фотосенсибилизации; приём препаратов глюкокортикоидного ряда, при котором нарушается всасывание витамина D в кровь; при поражении почек наблюдается снижение уровня, так как почки – это одна из локаций метаболизма витамина D; генетическая предрасположенность и др. [11].

Во всех клетках сердечно-сосудистой системы обнаружены рецепторы к витамину D. Более того, фермент ( $\alpha$ 1-гидроксилаза), который превращает кальцидиол в активный кальцитриол, способны производить клетки эндотелия, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Недостаточность витамина D приводит к изменению гладкомышечных клеток стенки сосудов и ее кальцификации, дисфункции эндотелия, увеличению перекисного окисления липидов и факторов воспаления. Установлено влияние кальцитриола на течение гипертонической болезни. У больных АГ происходит более значимое снижение систолического АД (САД) при добавлении витамина D к антигипертензивной терапии [7]. Стимулирующее синтез витамина D в коже УФ-излучение спектра В способствует

снижению уровня и систолического, и диастолического АД у пациентов с АГ в сочетании с увеличением концентрации кальцидиола в сыворотке крови.

У больных сахарным диабетом первого типа с антителами к островковым клеткам поджелудочной железы в сыворотке крови, особенно в сочетании с кетоацидозом, обнаруживаются недостаточность/дефицит кальцидиола. Каким образом витамин D оказывает влияние на метаболический контроль и развитие осложнений, до конца не изучено. Однако известно, что прием препаратов витамина D улучшает гликемический профиль пациентов. В дальнейшем это может быть рассмотрено в качестве одного из компонентов комплексного лечения сахарного диабета первого типа.

Пациентам с бронхиальной астмой могут быть полезны противовоспалительные свойства витамина D, поскольку в некоторых исследованиях показано, что кальцитриол способствует ремиссии этого заболевания [25]. Предположительно, это обусловлено тем, что, воздействуя на VDR в легких, кальцитриол повышает местный иммунитет, снижает воспаление, уменьшает гиперплазию и усиливает влияние экзогенных стероидов. Напротив, более высокая частота выявления бронхиальной астмы или ухудшение ее контроля коррелирует со снижением уровня витамина D. Показано, что дефицит кальцитриола способствует развитию фиброза лёгких, а достаточный уровень – снижению синтеза эпителиальных клеток и лёгочных фибробластов профиброзного фенотипа [7].

### **Заключение**

Благодаря проводимым исследованиям во всем мире, не вызывает сомнений роль недостаточности/дефицита витамина D в патогенезе различных заболеваний, в том числе аутоиммунных. Кроме того, между уровнем витамина D и тяжестью заболеваний установлена взаимосвязь во многих случаях. Однако на сегодняшний день влияние восстановления адекватного уровня витамина D на течение заболеваний еще окончательно не известно. Также необходимо определить дозирование препаратов при восполнении недостаточности/дефицита витамина D у пациентов. Ответы на вышеперечисленные вопросы позволят совершенствовать как методы лечения, так и профилактику заболеваний, что, несомненно, улучшит качество жизни пациентов.

Таким образом, витамин D пересек границы метаболизма кальция и фосфатов и стал фактором обеспечения важнейших физиологических функций. Это стероидный гормон с эндокринным, пара- и аутокринным эффектом. Установлена предикторная роль витамина D в развитии аутоиммунной, сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома и связь с высоким риском смертности. Дефицит витамина D в свете многочисленных научных исследований приобрел статус глобальной проблемы здравоохранения во всех странах мира.



Выявление и коррекция дефицита витамина D у населения – приоритетная задача общественного здравоохранения.

### Список литературы

1. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62(4). С. 60-84. DOI: 10.14341/probl201662460-84.
2. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А., Мсхалая Г.Ж., Саблин К.С., Дымова А.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // Проблемы репродукции. 2016. № 4. С. 28-36. DOI: 10.17116/repro201622428-36.
3. Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение // Медицинский совет. 2020. № 18. С. 14–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.
4. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные факты о витамине D // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 12 (2). С. 26–31. DOI: 10.15690/vsp.v12i2.616.
5. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C.F., Lazaretti-Castro M., Giustina A., Bilezikian J. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*. 2018. 40 (4). P. 1109–1151. DOI:10.1210/er.2018-00126.
6. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016. 96 (1). P. 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.
7. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внескелетные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский совет. 2018. (4). С. 90–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-4-90-99.
8. Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019. V. 11(7). P. 1460. DOI: 10.3390/nu11071460.
9. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M., Borszewska-Kornacka M.K., Bossowski A., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dobrzańska A., Franek E., Helwich E., Jackowska T., Kalina M.A., Konstantynowicz J., Książek J., Lewiński A., Łukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Mazur A., Michałus I., Peregud-Pogorzelski J., Romanowska H., Ruchała M., Socha P., Szalecki M., Wielgoś M., Zwolińska D., Zygmunt A. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the

Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. V. 9. P. 246. DOI: 10.3389/fendo.2018.00246.

10. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Творогова Т.М., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013–2014 гг.) // *Вопросы современной педиатрии*. 2014. № 13 (6). С. 30–34. DOI: 10.15690/vsp.v13i6.1198.

11. Подчерняева Н.С. Витамин D и ревматические заболевания у детей // *Педиатрия*. 2018. № 97 (3). С. 149–160. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-149-160.

12. Pike J.W., Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2017. № 46 (4). С. 815–843. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.001.

13. Trehan N., Afonso L., Levine D.L., Levy P.D. Vitamin D Deficiency, Supplementation, and Cardiovascular Health. *Critical Pathways in Cardiology*. 2017. 16 (3). С. 109–118. DOI: 10.1097/hpc.000000000000122.

14. Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л., Верисокина Н.Е., Дятлова А.А., Кипкеев Ш.О., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста // *Медицинский Совет*. 2020. № 1. С. 158–169. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.

15. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020. V. 12 (7). P. 2097. DOI: 10.3390/nu12072097.

16. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Батурин В.А., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Масальский С.С., Болатчиев А.Д. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты // *Педиатрия*. 2017. № 96 (4). С. 171–179. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.

17. Salamon A., Pao-Panjan D. The impact of vitamin D: From a fetus to an infant. *Central Eur. J. Paed.* 2018. 14 (1). P. 27–36. DOI 10.5457/p2005-114.196.

18. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В., Курьянинова В.А., Дмитриев А.В., Малявская С.И., Мальцева Л.И., Верисокина Н.Е., Климов Л.Я., Васильева Э.Н., Крушельницкий А.А., Махаева А.В., Ждакаева Е.Д., Заплатников А.Л. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму // *РМЖ. Мать и дитя*. 2020. № 3 (2). С. 142–148. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148.

19. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Кравцова О.А. Полиморфизм генов, регулирующих витамин D гормональную систему у женщин с преэклампсией и высоким риском ее развития // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 9. С. 67–74. DOI: 10.18565/aig.2019.9.67-74.
20. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Витамин D: новое время, новый взгляд // *Педиатрия*. 2020. № 99 (4). С. 195–200. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-195-200.
21. Holick M.F. Vitamin D and brain health: the need for vitamin D supplementation and sensible sun exposure. *J. Intern. Med.* 2015. 277 (1). С. 90-93 DOI: 10.1111/joim.12308.
22. Junges C., Machado T.D., Nunes Filho PRS, Riesgo R., Mello E.D. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. 96 (5). P. 559–568. DOI: 10.1016/j.jped.2020.01.004.
23. Sun Y.-Q., Langhammer A., Skorpen F., Chen Y., & Mai X.-M. Serum 25-hydroxyvitamin D level, chronic diseases and all-cause mortality in a population-based prospective cohort: the HUNT Study, Norway. *BMJ Open*. 2017. V. 7(6). P. 017256. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017256.
24. Stephanie R.H., Li D., Jeffery L.E., Raza K., Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020. 106 (1). P. 58–75. DOI: 10.1007/s00223-019-00577-2.
25. Kalmarzi R.N., Ahmadi S., Rahehagh R., Fathallahpour A., Khalafi B., Kashefi H., Roshani D., Zaryan R.N., Mohamadi S., Kooti W. The Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes of Asthmatic Children with Vitamin D Insufficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020. V. 20 (1). P. 149–155. DOI: 10.2174/1871530319666190426161809.