

Значение витамина D в патологии человека

Н. В. Скрипченко^{1,2}, М. А. Бухалко¹, Л. А. Алексеева¹, Е. Ю. Скрипченко^{1,2,3}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней у детей ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт мозга человека РАН им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

В обзорной статье представлены современные сведения о витамине D, его метаболизме, «классическим» и «неклассическим» функциям, которые наиболее широко изучаются в последнее время. Витамин D подавляет пролиферацию клеток и стимулирует клеточную дифференциацию, ингибирует адаптивный иммунитет и способствует врожденному иммунитету. В последние годы доказано влияние витамина D на развитие и функционирование нервной системы, включая процессы миелинизации. Эти эффекты во многом могут определять роль витамина D в профилактике и течении целого ряда широко распространенных заболеваний современного человека, включая инфекционную патологию, аутоиммунные заболевания, нервно-психические расстройства, что объясняет необходимость изучения терапевтического потенциала витамина D при различной патологии человека.

Ключевые слова: витамин D, рецепторы витамина D, «классические» и «неклассические» функции витамина D

The Value of Vitamin D in Human Pathology

N. V. Skripchenko^{1,2}, M. A. Buhalko¹, L. A. Alekseeva¹, E. Ju. Skripchenko^{1,2,3}

¹ Scientific Research Institution of Children's Infectious Diseases FMBA Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of health Russian Federation, St. Petersburg, Russia

³ Institution of Human Brain named after N.P. Bekhtereva Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

This review article presents the current data on vitamin D metabolism, «classical» and «nonclassical» functions which are most widely studied in recent years. Vitamin D inhibits cell proliferation and stimulates cell differentiation, inhibits adaptive immunity and promotes innate immunity. In recent years, proven the impact of vitamin D on the development and functioning of the nervous system, including the process of myelination. These effects can largely determine the role of vitamin D in the prevention and for a number of widespread diseases of modern man, including infectious pathology, autoimmune diseases, neuropsychiatric disorders, which explains the necessity of studying the therapeutic potential of vitamin D in a variety of human pathology.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor, «classical» and «nonclassical» functions of vitamin D

Для цитирования: Н. В. Скрипченко, М. А. Бухалко, Л. А. Алексеева, Е. Ю. Скрипченко. Значение витамина D в патологии человека. Детские инфекции. 2017. 16(4):52-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-52-57>

For citation: N.V. Skripchenko, M.A. Buhalko, L.A. Alekseeva, E.Yu. Skripchenko. The value of Vitamin D in Human Pathology. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2017. 16(4):52-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-4-52-57>

Контактная информация: Скрипченко Наталья Викторовна, д.м.н. профессор, заместитель директора по научной работе Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России; +7 (812) 234-10-38; snv@niidi.ru
Natalia V. Skripchenko, MD, professor, deputy director for scientific work
Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7 (812) 234-10-38; snv@niidi.ru

В последние годы отмечается мировая тенденция ухудшения состояния здоровья населения, что связано как с экологической катастрофой, ухудшением качества пищевых продуктов, ростом вирусных инфекций, так и социальной нестабильностью в обществе. В настоящее время особое место в развитии различной патологии человека отводят витамину D, который рассматривается как многофункциональный гормон, регулирующий на генном уровне многочисленные процессы в организме человека, в том числе фетальное программирование [1–3]. В этой связи авторами проведен анализ литературных данных по уточнению значения витамина D в патологии человека.

Известно, что витамин D представляет собой секостерол, производимый эндогенно в коже благодаря солнечному свету или получаемый извне (пища, лекарственные препараты) [1–3]. В организме человека витамин D подвергается гидроксилированию, сначала в купферовских клетках печени с помощью фермента 25-гидроксилазы

(CYP2R1), превращаясь в кальцидиол (25(OH)D3), затем в клетках проксимальных канальцев почек с помощью фермента альфа-1-гидроксилазы (CYP27B1) в кальцитриол (1,25(OH)2D3) [1–3]. Основная доля 1,25(OH)2D3 в организме человека синтезируется в почках, однако часть — в разных типах клеток, которые экспрессируют собственную альфа-1-гидроксилазу, например, в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах, слизистой оболочке кишечника, клетках нервной ткани, что является дополнительным путем метаболизма этого витамина. Причем считается, что ренальная продукция 1,25(OH)2D3 направлена на осуществление «классических» функций, а экстраренальная — на реализацию других биологических эффектов витамина D, которые на сегодняшний день являются предметом многочисленных исследований [1–3].

Мишенями активных метаболитов витамина D являются рецепторы витамина D (VDR — vitamin D receptor), ко-

которые присутствуют практически во всех органах и тканях организма [1–3]. На генном уровне активные метаболиты витамина D связываются со своими специфическими рецепторами (VDR), образуя гормон-рецепторный комплекс D3-VDR, который имеет свой специфичный ДНК-связывающий домен, контролируя, тем самым транскрипцию соответствующих генов [1–5]. Открыто множество генов (более 200 подтверждено и более 5000 генов предполагается), работа которых регулируется данным витамином, и только 7–10% из них регулируют экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора [3].

Доказано, что, основная роль витамина D, наряду с паратиреоидным гормоном и кальцитонином заключается в регуляции кальций-фосфорного обмена. Это имеет первостепенное значение для нормальной минерализации костной ткани, мышечного сокращения, осуществления нервной проводимости и многих других клеточных функций. Свои «классические» функции 1,25(OH)2D3 осуществляет как на уровне энтероцитов и клеток проксимальных канальцев почек, увеличивая эффективность усвоения кишечником кальция от 10–15% до 30–40% и фосфора примерно от 60 до 80% и стимулируя реабсорбцию кальция из гломерулярного фильтрата, так и на уровне клеток костной ткани. Путем активации сложных механизмов 1,25(OH)2D3 стимулирует остеокласты, которые участвуют в резорбции Ca²⁺ и фосфора из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови при снижении его содержания в крови и активирует процессы костного ремоделирования путем воздействия на остеобласты [1, 2, 4].

Известно, что свои многочисленные свойства витамин D начинает проявлять уже в период внутриутробного развития, что подтверждается обнаружением VDR и альфа-1-гидроксилазы в тканях репродуктивной системы, включая яичники, матку, плаценту, яички, гипофиз [1, 2, 7]. Установлено, что витамин D влияет на фетальный «импринтинг» — программирование развития плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни [1–3]. Выявлено, что 1,25(OH)2D3 регулирует ключевые целевые гены, связанные с имплантацией, такие как гомеобокс A10, который кодирует ДНК-связывающий фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, ответственных за морфогенез и дифференцировку клеток [1, 2, 7]. Кроме того, 1,25(OH)2D3 оказывает мощное иммунодепрессивное действие, что играет важную роль в плацентарном развитии, препятствуя реакциям отторжения [8, 9]. Говоря о значении витамина D в патологии человека, следует отметить, что недостаток витамина D у беременных женщин способствует неблагоприятному течению беременности [7–12]. Беременные женщины с уровнем 25(OH)D3 менее 20 нг/мл подвержены повышенному риску возникновения преэклампсии, сахарного диабета беременных, преждевременных родов и рождения недоношенных детей [7–9]. Женщины с уровнем 25(OH)D3 менее 15 нг/мл почти в 4 раза чаще рожают путем кесарева сечения, чем женщины с уровнем 25(OH)D3 как минимум 15 нг/мл [8, 11, 12]. Женщины, принимавшие витамин D во время беременности, реже рожают детей с весом менее 2500 грамм при рождении, чем те, кто не получал такого лечения или принимал плацебо [8, 11–13]. Было установлено, что витамин D регулирует нефрогенез у плода, способствуя дифференцировке почечной ткани и увеличению массы почек. Дефицит материнского витамина D у крыс стимулировал нефрогенез потомков с 20% увеличением числа нефронов, но с уменьшением размера почечных частиц [14]. Кроме того, отмечено положительное влияние приема витамина D на сердечную деятельность у грудных детей с дилатационной кардиомиопатией и выраженным дефицитом витамина D [10].

Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих иммунных клетках (на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках) явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [1–3]. Многочисленными исследованиями доказано, что витамин D блокирует продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ12, ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22, ИФН-γ), предотвращая тем самым выраженное воспаление, и, наоборот, активирует регуляторные Т-хелперы, экспрессирующие CTLA-4 и Foxp3 (сигнальные молекулы, активирующие противовоспалительные механизмы), а также Th2 и продукцию ими таких цитокинов как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 [15–17]. Сигнальные молекулы в свою очередь ингибируют рост и пролиферацию активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и регулируют развитие и функционирование регуляторных Т-клеток, которые играют ключевую роль в иммунной системе благодаря уникальной способности контролировать иммунный ответ, предупреждая аутоиммунные заболевания, аллергию, реакцию отторжения трансплантата, поддерживают пищевую и трансплацентарную толерантность [1, 3, 15–17]. Помимо того, выявлено, что 1,25(OH)2D3 оказывает значительное ингибирующее действие на пролиферацию и активацию В-клеток и, тем самым, секрецию ими антител. 1,25(OH)2D3 ингибирует также экспрессию костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) и главного комплекса гистосовместимости класса II (MHC-II) на поверхности антиген-презентирующих клеток и способствует сдвигу Т-клеточного ответа от воспалительного Th1 на Th2 тип, что значимо для предотвращения аутоиммунных заболеваний [1, 3, 15–17]. Следует отметить, что витамин D также активирует гены, кодирующие эндогенные антимикробные пептиды — кателицидин и дефензин-β2, обладающие анти-

микробной активностью в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [16–19].

В последние годы особое место уделяется иммунорегуляторным свойствам витамина D, определяющим возникновение и течение инфекционных заболеваний. Так, наиболее хорошо изучена роль витамина D в противотуберкулезном [20–22] и в противовирусном (острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты) иммунитете [23–30].

Так, при уточнении роли витамина D на развитие туберкулезного менингита, выявлено, что заболеваемость туберкулезным менингитом определяется временем года, частотой солнечных дней и уровнем витамина D: при достаточной инсоляции, высокой обеспеченности витамином D частота туберкулезного менингита достоверно реже [31]. Однако ряд рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, показывают отсутствие связи между добавками витамина D (50 000 МЕ 1 раз в 2 недели) у взрослых больных легочным туберкулезом и получающих базовую терапию на скорость очищения мокроты от возбудителя [21, 22].

Большое количество исследований посвящено влиянию уровня витамина D на частоту, длительность, тяжесть острых респираторных заболеваний. Так, по результатам мета-анализа 25 рандомизированных исследований с включением 11 321 участников в возрасте от 0 до 95 лет, получавших витамин D в виде ежедневных или еженедельных добавок была доказана защитная роль 25(OH)D₃ в возникновении острых респираторных заболеваний независимо от возраста [23]. Исследование у взрослых лиц, проживающих на востоке США, в крови уровня 25(OH)D₃, показало, что концентрация витамина D ≥ 38 нг/мл (≥ 95 нмоль/л), по сравнению с более низкими значениями, может снижать заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями в 2,7 раза ($p = 0,015$) и в 4,9 раза уменьшать длительность заболевания [27]. А мета-анализ данных 25 рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавки витамина D в количестве 1600 МЕ/сутки больным часто и длительно болеющим и уровнем 25(OH)D ниже 30 нг/мл, существенно уменьшает длительность и частоту применения антибиотиков [23, 32]. Подобные исследования, проведенные японскими учеными, подтвердили, что ежедневные добавки витамина D (1200 МЕ) на 42% снижают риск заболевания гриппом и на 97% риск обострения бронхиальной астмы на фоне ОРВИ у детей [28, 33]. Чрезвычайно интересное исследование, проведенное Samargo C.A. с соавт. в 2011 г., подтвердило, что у новорожденных с уровнем 25(OH)D₃ менее 10 нг/мл вдвое чаще развивались инфекции дыхательной системы по сравнению с теми, у кого уровень был 30 нг/мл или больше, причем увеличение уровня 25(OH)D₃ в пуповинной крови даже на 4 нг/мл снижало совокупный риск возник-

новения заболеваний органов дыхания в возрасте до 5 лет [25, 34]. Исследование Helia M. с соавт. показало, что у взрослых с обострением ВЭБ инфекции уровень витамина D достоверно ниже, чем у лиц из контрольной группы ($15,61 \pm 9,72$ против $21,41 \pm 12,64$, $p = 0,006$) [35].

Учеными разных стран активно изучается также роль витамина D в инфекционной патологии печени. Так, установлено, что дефицит витамин D увеличивает степень нарушения функций печени, степень фиброза и инфекционных осложнений у пациентов с вирусными хроническими гепатитами, а также риск общей смертности, развитием и прогрессированием гепатоцеллюлярного рака и плохим прогнозом [36]. Определено, что дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском хронизации гепатита С и ухудшением отклика на терапию α -интерфероном [37]. Рандомизированное исследование пациентов с хроническим гепатитом С (1b генотип), получавших базовую терапию Пег-ИФН/рибавирин с добавлением витамин D 1000 МЕ/сут, показало более быстрый вирусологический ответ на 24 неделе терапии, который был достоверно выше в группе исследования по сравнению с группой контроля, которая получала только базовую терапию (78,6 против 54,8%, $p = 0,037$) [30]. В другой работе при исследовании уровня 25(OH)D у больных с хроническим гепатитом В без развития осложнений, в стадии HBV-ассоциированного цирроза печени (ЦП) и в стадии HBV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в сравнении с группой контроля (здоровые лица), выявлено, что дефицит витамина D встречался достоверно чаще в исследуемых группах, при этом со значительных увеличением частоты в зависимости от стадии заболевания (ХГВ — 52%, из них ХГВ — 47,8%; ЦП — 54,4%; ГЦК — 55,3%, группа контроля — 32,5%, $p < 0,001$). При этом уровень витамина D и концентрация ДНК ВГВ имели существенную обратную корреляцию ($p < 0,0001$). Кроме того, снижение уровня витамина D было связано со значительным клиническим прогрессированием ЦП [29].

Что касается взаимосвязи уровня витамина D и заболеваний нервной системы, следует отметить, что данная проблема в настоящее время активно изучается. К примеру, ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах головного мозга, глиальных клетках, в спинном мозге и периферической нервной системе [3, 38, 39]. Кроме того, выявлено, что ткань мозга обладает способностью вырабатывать 1,25(OH)₂D₃ благодаря наличию собственной 1 α -гидроксилазы (интратекальный синтез) [2, 38]. Исследования на мышах *in vivo* показали, что в период внутриутробного развития гиповитаминоз D ухудшает развитие мозга и ведет к устойчивым изменениям в мозге взрослых. В последние годы благодаря фундаментальным исследованиям подтверждены нейропротекторные, нейротрофические, антигипертензивные, антиате-

росклеротические свойства витамина D [2, 38, 40]. Экспериментальные данные показывают, что достаточное потребление витамина D способствует росту и восстановлению нейронов, удлинению аксонов, улучшение процессов передачи импульсов, утолщению нервного волокна, в том числе за счет миелиновой оболочки. Данный факт не исключает роль витамина D в регуляции синтеза компонентов миелина [38, 41]. Как отмечено выше, действие витамина D на нервную систему начинается еще в период внутриутробного развития. Крысы с пренатальным дефицитом витамина D при рождении имеют более тяжелый и длинный мозг, расширенные боковые желудочки головного мозга и сниженную толщину коры. При опытах на крысах, потомок матери с дефицитом витамина D имел значительное ухудшение латентного ингибирования (способности игнорировать не относящиеся к делу стимулы) — особенность, которая часто связана с шизофренией, нарушения процессов обучения и памяти [42–44]. Описаны данные о связи низкого уровня витамина D в крови матери с риском развития аутизма [11]. Имеются сведения о том, что 1,25(OH)2D3 играет защитную роль, включая ремиелинизацию и стимуляцию очистки от β -амилоида макрофагами у пациентов с болезнью Альцгеймера [45]. Диета, обогащенная витамином D3, вызывает снижение числа амилоидных бляшек и воспаления в мозге подопытных мышей. Эти наблюдения показывают, что диета, обогащенная витамином D3, может снизить риск возникновения болезни Альцгеймера, а также депрессии и нейрокогнитивных расстройств [45]. Также установлено, что нарушение развития речи у ребенка существенно связаны с недостаточностью витамина D в организме матери во время беременности [11].

В последние годы появились сведения, подтверждающие защитную роль витамина D от риска и прогрессирования рассеянного склероза. Так, Simon K.C. с соавт (2012) выявлено, что высокий уровень 25(OH)D3 во время первой демиелинизации свидетельствует о более низком уровне риска развития рассеянного склероза и о пониженном риске развития рассеянного склероза у детей, чьи матери имели высокий уровень 25(OH)D3 [46]. Исследование американских ученых продолжительностью 10 лет показало, что у женщин ($n = 187\,000$), принимавших как минимум 400 МЕ витамина D ежедневно, риск развития рассеянного склероза снижался на 41% [47]. Также по данным рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования прием высоких доз витамина D (50 000 МЕ/каждые 5 дней) в течение 3 месяцев у пациентов с РС РР (рецидивирующе-ремитирующее течение) значительно улучшает психическое качество жизни пациентов [48]. По данным другого когортного исследования на 1482 взрослых с РС РР средний уровень 25(OH)D3 достоверно обратно коррелировал с совокупным количеством новых актив-

ных очагов по данным МРТ в динамике. При уровне 25(OH)D3 выше 20 нг/мл риск новых очагов снижался на 31%. Самый низкий риск появления новых очагов наблюдался у пациентов с уровнем 25(OH)D3 более 40 нг/мл (ОР 0,53; 95% ДИ 0,37–0,78; $p = 0,002$) [49]. По данным еще одного пилотного исследования на пациентах с первичной демиелинизацией с поражением зрительного нерва, выявлено, что прием витамина D в высоких дозах в течение 12 месяцев в основной группе, позволил снизить риск повторной демиелинизации почти в два раза по сравнению с группой контроля [50]. Помимо этого авторами выявлено, что уровень витамина D влияет на риск рецидива РС, который снижался на 34% при повышении уровня 25(OH)D3 на каждые 10 нг/мл. В настоящее время общепризнано, что активная персистирующая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), может являться одним из провоцирующих факторов развития или прогрессирования РС [51]. В этой связи проведено ряд исследований, в которых изучалось влияние витамина D на титр антител класса иммуноглобулинов G (ИГ) к ВЭБ (ИГ G VCA и NA) у взрослых больных с РС с выявленным дефицитом витамина D. Выявлено, что у пациентов с РС, получавших 50 000 МЕ витамина D 1 раз в неделю в течение 6 недель по сравнению с контрольной группой, не получавшей такой добавки, титр специфических антител снижался у 15% больных [47]. Следует также отметить, что в работе Fereshteh Ashtari с соавторами (2015) при изучении уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10) у взрослых пациентов с диагнозом РС, получавших стандартную терапию и высокие дозы витамина D (50 000 МЕ витамина D 1 раз в 5 дней) выявлено достоверное увеличение уровня ИЛ-10 через 3 месяца от начала терапии по сравнению с группой контроля ($p = 0,015$) [48].

Рост сердечно-сосудистых заболеваний с высокой летальностью, как в нашей стране, так и в мире, явилась основанием для уточнения роли витамина D при этой патологии. Авторами Judd S.E., Morgan C.J. (2016) доказано, что дефицит витамина D является фактором риска возникновения инсульта, а также может влиять на прогноз заболевания [52]. Ежедневный профилактический прием пожилыми людьми ($n = 26$) витамина D (2000 МЕ) приводит к значительному (на 8–11%) увеличению мышечной силы, снижению корковой возбудимости ($p < 0,05$) и профилактике инсульта, что определяет перспективы применения этого витамина не только при патологии, но и для профилактики [52].

Таким образом, дефицит витамина D на сегодняшний день остается весьма актуальной проблемой. Помимо классических заболеваний, таких как рахит, остеопороз и остеомалация, дефицит витамина D ассоциирован с различными заболеваниями современного человека, включая инфекционную патологию, аутоиммунные заболевания, психические расстройства. Однако механизмы

этого влияния и терапевтический потенциал витамина D при патологии человека требуют дальнейшего изучения. Профилактика дефицита витамина D способствует не только оптимизации минерального обмена, но и снижению риска формирования многих хронических заболеваний. А установление оптимальных доз, режима дозирования и продолжительности лечения препаратами витамина D при каждой конкретной патологии может существенно повлиять на течение и исход заболевания.

Литература/References:

- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911–1930.
- Arash Hossein, Michael F. Holick. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo clinic proceedings.* 2013; 88(7):720–755.
- Pludowski P, Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10):976–989.
- Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12: 2: 20–25.
[Zakharova I.N., Yablochkova S.V., Dmitrieva Yu.A. Well-known and indeterminate effects of vitamin D. *Voprosy Sovremennoj Pediatrii.* 2013; 12: 2: 20–25. (in Russ.)].
- Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Research.* 2010, 20(10): 1352–1360.
- Uitterlinden A.G., Fang Y., van Meurs J.B.J., Pols H.A.P., van Leeuwen J.P.T.M. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms: Review. *Gene.* 2004; 338: 43–156.
- Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. Практическая медицина 2013. 7 (76): 42–47.
[Maltseva L.I., Vasileva E.N. New approaches to assessment of the role of vitamin D in reproductive health of women. *Practical Medicine.* 2013. 7(76): 42–47. (in Russ.)].
- De-Regil L.M., Palacios C., Ansary A., Kulier R., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Rev.* 2012. 15(2): 873.
- Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C., et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(1):68–7731.
- Kim B.G., Chang S.K., Kim S.M., Hwang J.S., Jung J.W. Dilated cardiomyopathy in a 2 month-old infant: a severe form of hypocalcemia with vitamin D deficient rickets. *Korean Circ J.* 2010; 40(4):201–203.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *MedHypotheses.* 2010; 74(1): 71–75.
- Ma R., Gu Y., Zhao S., Sun J., Groome L.J., Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303(7): 928–935.
- Wei S.Q., Qi H.P., Luo Z.C., Fraser W.D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):889–899.
- Maka N., Makrakis J., Parkington, H.C. et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 55.
- Sheng Chen, Gary P. Sims, Xiao Xiang Chen, Yue Ying Gu, Shunle Chen, Peter E. Lipsky. Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation. *The Journal of Immunology.* 2007; 179:1634–1647.
- Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4(2): 80–90.
- Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7: 58–63.
- Gombart A.F., et al. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005;19:1067–1077.
- Yim S. et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros.* 2007; 6:403–410.
- Elisabetta V., Ludovica F., Nuria Martinez-Alier, Vas N. Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children. *BMC Infectious Diseases.* 2014; (1):652.
- Peter D., Vijayakumar J., John K.R., Joy S., Asha L. et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(5):528–34.
- Tukvadze N., Sanikidze E., Kipiani M., Hebbar G., Easley K.A., Shenvi N. High-dose vitamin D3 in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(5):1059–69.
- Adrian R. M., David A. J., Richard L. H. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant. *BMJ.* 2017; 356:i6583.
- Bergman P., Norlin A.C., Hansen S., Björkhem-Bergman L. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMC Res Notes.* 2015; 30;8:391.
- Camargo C.A., Ingham T., Wickens K., et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics.* 2011; 127(1): 180–187.
- Malcolm K., Jessica A., Natan S., Vin T. Impact of Vitamin D on Infectious Disease. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2015; 349(3).
- Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., Smardin J., Burns L.A., Landry M.L. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010; 5(6):0011088.
- Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(5):1255–1260.
- Nghiem X.H., Nguyen K., Mai T.B., Dao P.G. et al. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus — related liver diseases. *BMC Infectious Diseases.* 2016; 16:507.
- Yokoyama S., Takahashi Y., Kawakami C., Hayes N., Kohno H. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavi-

- rin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: a randomized controlled trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014; 348–356.
31. Visser D.H., Schoeman J.F., VAN Furth A.M. Seasonal variation in the incidence rate of tuberculous meningitis is associated with sunshine hours. *Epidemiol Infect.* 2013, Mar; 141(3):459–62.
 32. Tran B., Armstrong B.K., Ebeling P.R. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *J Clin Nutr.* 2014; 99:156–61.
 33. Tachimoto H., Mezawa H., Segawa T., Akiyama N., Ida H., Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2016; 71:1001–9.
 34. Cuiling Xu, Vicky J. Fang, Ranawaka P., Andrea May-Sin Kam and al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Was Not Associated with Influenza Virus Infection in Children and Adults in Hong Kong. *J. Nutr.* December 2016; 146: 2506–2512.
 35. Helia M., Behrooz A., Farzin K., Majid Y. Association Between Acute Infectious Mononucleosis and Vitamin D Deficiency. *Viral Immunology*. 2016; 29(7): 398–400.
 36. Christos K., Paraskevi T., Maria K. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Annals of Gastroenterology*. 2016; 29, 297–306.
 37. Lange C.M., Bojunga J., Ramos-Lopez E, von Wagner M., Hassler A. et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol.* 2011; 54: 887–893.
 38. Mpandzou G., Ben Haddou E., Regragui W., Benomar A., Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol.* 2016; 172(2):109–22.
 39. Whitehouse A.J., Holt B.J., Serralha M., Holt P.G., Kusel M.M., Hart P.H. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012; 129(3): 485–493.
 40. Eyles D.W., Burne T.H., McGrath J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013; 34(1):47–64.
 41. Chabas J.-F., Delphine S., Tanguy M., Stephane G., Lavaut M.-N. Catherine Nguyen et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury. *PLOS ONE*. 2013; 8(5): e65034.
 42. Becker A., Eyles D.W., McGrath J.J., Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res.* 2005; 161(2):306–31.
 43. Föcker M., Antel J., Ring S., Hahn D., Kanal Ö., Öztürk D. et al. Vitamin D and mental health in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry*. 2017.
 44. O'Loan J., Eyles D.W., Kesby J., Ko P., McGrath J.J., Burne T.H. Vitamin D deficiency during various stages of pregnancy in the rat; its impact on development and behaviour in adult offspring. *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32(3):227–234.
 45. Yu J., Gattioni-Celli M., Zhu H., et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AbPP transgenic mice. *J Alzheimers Dis.* 2011; 25(2): 295–307.
 46. Simon K.C., Munger K.L., Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25(3):246–251.
 47. Pavan B., Sandra C., Sonya S., Christina A., Daniel P. E. et al. The Vitamin D to Ameliorate Multiple Sclerosis (VIDAMS) trial: Study design for a multicenter, randomized, double-blind controlled trial of vitamin D in multiple sclerosis. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2014; 288–293.
 48. Fereshteh A., Nafiseh T., Sayyed H. Zarkesh-Esfahani, Marjan M. Short-term effect of high-dose vitamin D on the level of interleukin 10 in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuroimmunomodulation*. 2015; 22(6):400–4.
 49. Runia T.F., Hop W.C., de Rijke Y.B., Buljevac D., Hintzen R.Q. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 79(3): 261–266.
 50. Elias S. S., Pavan B., Christopher E., Van H. Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology*. 2016; 26; 86(4):382–90.
 51. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. Санкт-Петербург.: Комментарий, 2016; 21–32. [Skrichenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.YU., Surovceva A.V. *Demyelinating diseases of the nervous system in children. Etiology, clinic, pathogenesis, diagnostics, treatment.* Sankt-Peterburg.: Publ. Kommentarij, 2016:21–32 (in Russ.)].
 52. Judd S.E., Morgan C.J., Panwar B., Howard V.J., Wadley V.G., Jenny N.S. et al. Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. *Int J Stroke*. 2016; 11(1):93–102.

Информация о соавторах:

Бухалко Марина Александровна, аспирант, врач-инфекционист отдела ней-роинфекций и органической патологии нервной системы
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Рос-сия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
marinabuhalko@mail.ru

Marina A. Buhalko, post-graduate student of the Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System
Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, marinabuhalko@mail.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна, дбн, ведущий научный сотрудник отдела клини-ческой лабораторной диагностики
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
+7(812) 234-34-18, kldidi@mail.ru

Lydiya A. Alekseeva, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics
Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, +7(812) 234-34-18, kldidi@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна, ст. н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9
доцент кафедры психоневрологии СПбГПМУ, зав. детским неврологическим отделением ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН
wwave@yandex.ru

Elena Y. Skripchenko, Associate Professor of Psychoneurology, Head of Children's Neurological Department of the Institute of the Human Brain,
Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Russia, Saint Petersburg, wwave@yandex.ru