

Е.А. Потрохова¹, Н.В. Сobotюк¹, С.В. Бочанцев¹, С.А. Голочалова¹, Е.Э. Шлыкова², Н.Г. Мажукина²

¹ Омская государственная медицинская академия Минздрава России

² Городская детская клиническая больница № 2 имени В.П. Бисяриной, Омск, Российская Федерация

Недостаточность витамина D

Контактная информация:

Потрохова Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Омской государственной медицинской академии

Адрес: 644007, Омск, ул. Орджоникидзе, д. 58, тел.: (3812) 23-01-84, e-mail: potrochova@mail.ru

Статья поступила: 23.01.14 г., принята к печати: 24.02.2014 г.

Распространенность недостаточности витамина D у детей различных возрастов в Российской Федерации не изучена. Многочисленные исследования зарубежных авторов свидетельствуют о высокой значимости этой проблемы во многих регионах мира, не исключая южные территории с высоким уровнем инсоляции. В обзоре обсуждаются вопросы об оптимальном уровне кальцидиола, влиянии недостаточности витамина D на иммунную систему. Авторы поддерживают гипотезу, что дефицит витамина D приводит к нарушению врожденного и адаптивного иммунитета и может рассматриваться как один из этиологических факторов частой респираторной заболеваемости у детей.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, гипervитаминоз D, дети, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (2): 30–33)

До недавнего времени в отечественной литературе роль витамина D в педиатрической клинике рассматривалась лишь с позиций его влияния на обмен кальция и фосфора в организме ребенка.

Научная дискуссия, возникшая после публикации журналом «Педиатрия» статьи Е.В. Неудахина и В.А. Агейкина «Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе», была сведена главным образом к различному определению дефиниций, обсуждению разных классификаций рахита, неоднозначных рекомендаций профилактических и лечебных доз витамина D доношенным и недоношенным детям раннего возраста [1].

В 2008 г. проф. С.В. Мальцев подвел итоги этого обсуждения [2]. Автор справедливо обратил внимание читателя на то, что без определения уровня обеспеченности организма ребенка витамином D (речь идет о содержании кальцидиола в крови — прим. авт.) нельзя говорить о витамин-D-дефицитном рахите. Вместе с тем он утверждал, что «наиболее часто Р (рахит — прим. авт.) детей раннего возраста (младенческий Р) развивается

при дефиците Са и фосфатов в пище, связанном с дефектами питания, нарушением всасывания Са и фосфатов в кишечнике, повышенным выведением их с мочой или нарушением утилизации в кости, обусловленным незрелостью транспортных систем в раннем возрасте. Именно дефицит Са и фосфатов является основной причиной младенческого Р. Витамин-D-дефицитный Р также возможен, но значительно реже — это возможно лишь у детей с недостаточной солнечной экспозицией (асоциальные семьи, интернированные дети и др.)» [2].

Такой вывод противоречит современным сведениям об обеспеченности организма человека витамином D в различные возрастные периоды и не согласуется с известными молекулярными механизмами гомеостаза кальция и фосфора у детей и взрослого населения. По мнению автора, «тотальная профилактика и лечение Р (в советское время — прим авт.), в том числе и в так называемом начальном периоде, с применением профилактических и лечебных доз, в десятки раз превышающих физиологическую потребность, привели к появлению еще одной нозологической формы —

Е.А. Potrokhova¹, N.V. Sobotyuk¹, S.V. Bochantsev¹, S.A. Golochalova¹, E.E. Shlykova², N.G. Mazhukina²

¹ Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Bisyarina Municipal Children's Clinical Hospital № 2, Omsk, Russian Federation

Vitamin D deficiency

Spread of vitamin D deficiency in children of various ages has not been studied in the Russian Federation. Numerous studies of foreign authors indicate high importance of this issue in many regions of the world, including southern territories with high level of insolation. The review analyzes issues of optimal calcidol level and vitamin D deficiency effect on the immune system. The authors support the hypothesis that vitamin D deficiency results in derangement of congenital and adaptive immunity and may be considered one of the etiological factors of frequent respiratory morbidity in children.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, hypervitaminosis D, children, congenital immunity, adaptive immunity.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (2): 30–33)

гипервитаминозу D, заболеванию более серьезному, чем сам P». Это ошибочное утверждение, на наш взгляд, лишь способствовало усилению витамин-D-обусловленной фобии среди российских педиатров, тогда как мировая литература широко обсуждала и продолжает обсуждать проблему обеспеченности витамином D, подчеркивая значительное распространение недостаточности и дефицита витамина D не только среди детей раннего возраста, но и в последующие возрастные периоды, в том числе у взрослых [3].

По данным L. A. Basile, ежедневный прием 4000–6400 МЕ матерями, кормящими грудью младенцев, не только не вызывал гипервитаминоз D у матерей, но и способствовал увеличению антирахитического действия их грудного молока [4].

Современные представления о метаболизме витамина D в организме, изучение молекулярных механизмов синтеза и деградации его биологически активных форм способствовали пониманию того, что гипервитаминоз D возможен лишь при нарушении этих механизмов или при поступлении в кровоток сверхвысоких доз витамина D [5].

Установлено, что синтез кальцитриола строго регулируется уровнем в плазме паратиреоидного гормона, а также уровнем сывороточного кальция и фосфора [6].

Избыточное образование кальцитриола индуцирует экспрессию фермента 25-дигидрооксивитамина D-24 гидроксилазы (CYP24), который катаболизирует кальцитриол и кальцитриол в биологически неактивную, водорастворимую, кальцитрионовую кислоту [7].

По данным B. Hollis, D-витаминная интоксикация развивается при уровне кальцитриола [25(OH)-D] в крови > 250 нмоль/л (100 нг/мл) [8]. Вместе с тем имеются наблюдения, что у любителей загорать уровень 25(OH)-D может превышать 250 нмоль/л без признаков интоксикации, не наблюдается клинических симптомов гипервитаминоза D при таком уровне кальцитриола и при приеме препаратов витамина D через рот [9]. В настоящее время имеются документированные доказательства, что у новорожденных, детей грудного возраста и старше применение витамина D в разовой дозе 200 000 МЕ не вызывает D-витаминной интоксикации [5]. По данным M. F. Holick [10], гипервитаминоз D развивается при уровне кальцитриола в крови более 325 нмоль/л (150 нг/мл). Приведенные литературные сведения убеждают, что проблема гипервитаминоза D отечественными специалистами явно преувеличена.

Уникальность витамина D определяется возможностью его синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, а также поступления с пищей. Витамин D, образовавшийся в коже под действием ультрафиолетовых лучей или всосавшийся из кишечника, в микросомах печени под влиянием фермента CYP2R1 (витамин-D-25-гидроксилаза) превращается в 25-гидрооксивитамин D (кальцитриол). Далее кальцитриол в почечных канальцах под действием фермента 25-гидрооксивитамин D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1) метаболизируется в активную, с гормоноподобным эффектом форму — 1,25-дигидрооксивитамин D (кальцитриол) — и обеспечивает всасывание кальция в кишечнике, а также реабсорбцию кальция в канальцах почек [7, 8]. В апикальной части эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки кальцитриол стимулирует трансэпителиальный транспорт ионов кальция через кальциевый канал TRPV5 (ванилоидные рецепторы, подгруппа семейства ионных каналов). В эпителиоците ион кальция связывается с кальцийсвязывающим белком (кальбиндином), синтез которого стимулируется взаимодействием кальцитриола с витамин-D-рецептором

(BDP). Далее ионы кальция с кальцийсвязывающим белком диффундируют к базолатеральной мембране клетки и переходят в экстрацеллюлярное пространство с помощью плазмомембранной Ca²⁺-АТФазы (PMCA1b) [9]. Гомологичный кальциевый канал TRPV6 имеется в почечных канальцах [11].

Установлено, что уровень кальцитриола в крови является надежным индикатором обеспеченности организма витамином [12], тем не менее единого мнения о нормальных значениях уровня кальцитриола в крови нет. Обсуждается адекватный и достаточный уровень витамина D в плазме в пределах 30–80 нмоль/л [13].

В 2011 г. эксперты Института медицины (ИОМ) Северной Америки после тщательного анализа обзоров литературы пришли к выводу, что уровень сывороточного кальцитриола 16 нг/мл (40 нмоль/л) является достаточным примерно для половины населения, а 20 нг/мл (50 нмоль/л) — для 97,5%. На последний уровень рекомендовано ориентироваться практикующим врачам. Уровень сывороточного кальцитриола ниже 30 нмоль/л увеличивает риск рахита у детей раннего возраста, нарушает всасывание кальция и снижает минерализацию костного скелета у детей и подростков. Эксперты пришли к выводу, что в настоящее время имеется необходимость в многоцентровых рандомизированных исследованиях для оценки оптимального уровня содержания кальцитриола в сыворотке крови, чтобы избежать его недостаточности или избытка [12].

По данным канадских исследователей, у 1/3 населения страны, не получавших дополнительно препараты витамина, в зимнее время (с ноября по март) концентрация 25(OH)D была ниже 50 нмоль/л. Прием препаратов витамина D улучшал витаминный статус населения и нивелировал сезонное снижение уровня кальцитриола в плазме [14]. При этом следует учитывать, что в странах Северной Америки молочные продукты, соки и каши быстрого приготовления обогащаются витамином D.

Английские исследователи придерживаются более консервативной точки зрения при оценке достаточного уровня витамина D и считают пороговым значением содержание кальцитриола в сыворотке на уровне 10 нг/мл (25 нмоль/л) [15].

По мнению большинства экспертов, уровень кальцитриола менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) следует расценивать, как витамин-D-дефицитное состояние [10, 16]. В пользу этого свидетельствует изучение корреляций концентрации сывороточного кальцитриола и паратгормона. Как только содержание кальцитриола в крови достигает 30–40 нг/мл (75–100 нмоль/л), уровень паратгормона возвращается к нормальным показателям [17, 18].

Дефицит витамина D характерен не только для стран, расположенных в северных широтах. По данным австралийских исследователей, недостаточность средней степени тяжести (12,5–25 нмоль/л) и тяжелая (при уровне кальцитриола менее 12,5 нмоль/л) наблюдалась более чем у 70% детей с рахитом и 90% детей с гипокальциемией. Признаки рахита имелись у 86% детей с уровнем кальцитриола < 20 нмоль/л (8 нг/мл), из них у 94% определялась гипокальциемия [19].

У большинства жителей экваториальных зон уровень кальцитриола превышает 30 нг/мл. Тем не менее даже в очень солнечных зонах недостаточность по витамину D (в силу обычая защищать поверхность тела от солнечной радиации) — нередкое явление. Так, в Саудовской Аравии, Австралии, Индии, Объединенных Арабских Эмиратах и других странах от 30 до 50% детей и взрослых имеют уровень кальцитриола ниже 30 нг/мл [20, 21].

Уровень обеспеченности организма витамином D зависит от географического положения территории проживания, времени года, продолжительности солнечной экспозиции. Проведенные в США исследования показали, что с ноября по март в коже жителей регионов, лежащих выше 35° северной широты, витамин D практически не синтезируется, а в Эдмонтоне (52° северной широты) — с октября по март включительно. Далее к югу (34–18° северной широты) отмечается эффективный фотосинтез превитамина D₃ из 7-дигидрохолестерола и в зимний период [22]. Следовательно, вся территория Европы (тем более Российской Федерации) расположена в зоне высокого риска по D-витаминовой недостаточности. Немногочисленные исследования отечественных авторов подтверждают этот тезис. По данным И. Н. Захаровой с соавт., в зоне около 55° северной широты (Москва, Нижний Новгород, Казань и ряд других городов России) солнечное излучение способно обеспечить образование адекватного количества витамина D в коже лишь в течение 4 мес в году (с середины апреля до середины августа) [23].

Исследование уровня кальцидиола у 140 здоровых детей и подростков в возрасте 4–18 лет, постоянно проживающих в средней полосе России, в летний период (!) показало, что у 1/3 из них (39%) имелась недостаточность, а у 3% — показатели соответствовали тяжелому дефициту витамина D [24].

По данным А. И. Козлова с соавт., у подростков Пермского края пониженное содержание кальцидиола (менее 50 нмоль/л) определено у 47% обследованных, а в Республике Коми недостаточное содержание витамина D в осенний период выявлено у 86% мальчиков и девочек, и у 98% — ранней весной [25].

Таким образом, оценка уровня обеспеченности детей и подростков витамином D в различных климатогеографических зонах нашей страны свидетельствует о ее различиях и представляется крайне важной. Актуальность таких исследований обусловлена также установленным плейотропным, некальциемическим действием гормоноподобных метаболитов витамина D и витамин-D-рецептора. Оказалось, что экспрессия витамин-D-рецептора, кроме костной ткани, выявляется в эпителиальных клетках кожи, респираторного тракта, кишечника, в паразитовидных железах, иммунокомпетентных клетках, что привело к изучению молекулярных механизмов внепеченочного синтеза активного метаболита витамина D и переоценке его биологической роли в организме человека [26].

По оценкам исследователей, BDP регулирует экспрессию более чем 500 из ≈20 488 генов в геноме человека. Такое большое число генов, регулируемых BDP, несомненно, отражает влияние представительства этого рецептора и кальцитриола на многие органы и системы. Это включает молекулярные механизмы участия BDP и кальцитриола во врожденном иммунном ответе, их влияние на функцию Т и В лимфоцитов, определяющих развитие адаптивного иммунитета [27–29].

Доказано, что активация липополисахаридами макрофагальных TLR (toll-like receptor) или их стимуляция интерфероном (IFN) γ ведет к индукции фермента 1,25-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) и синтезу в макрофаге кальцитриола. Взаимодействие макрофагальных TLR с бактериями усиливает экспрессию BDP и 1 α -гидроксилазы, и тем самым индуцируется синтез натуральных дефензинов, особенно кателицидина, в результате чего усиливается внутриклеточная микробицидность. Этим объясняется один из эффектов витамина D на врожденный иммунитет. Установлено, что

недостаточная обеспеченность организма витамином D коррелирует с частыми инфекционными заболеваниями, в том числе с высоким уровнем респираторных заболеваний. Высказано предположение, что эпидемии гриппа так же могут быть следствием D-витаминовой недостаточности [30, 31].

Антимикробные белки (кателицидин и дефензины) не только проявляют микробицидное действие, но и могут выступать как сигнальные молекулы, активирующие иммунную систему. В отдельных исследованиях установлено, что α -дефензины и кателицидин выступают как хемоаттрактанты лейкоцитарных клеток, включая дендритные клетки, Т лимфоциты, моноциты и нейтрофилы. Эти антимикробные белки стимулируют экспрессию множества цитокинов и хемокинов. Последнее объясняет дополнительный механизм влияния витамина D на приобретенный (адаптивный) иммунитет [32]. Гормоноподобный метаболит витамина D (кальцитриол) напрямую модулирует рецепторы Т лимфоцитов. В наивных лимфоцитах низкая экспрессия фосфолипазы $\text{C}\gamma 1$ (PLC) коррелирует со слабо выраженным ответом Т-клеточного рецептора. Выявлено, что индукция фосфолипазы $\text{C}\gamma 1$ зависит от витамина D и его рецептора. Наивные Т лимфоциты не экспрессируют BDP, но инициация сигнального пути Т-клеточного рецептора через альтернативный путь, митогенактивированную протеинкиназу р38 ведет к индукции BDP и фосфолипазы $\text{C}\gamma 1$, которые требуются для последующего успешного запуска классического Т-клеточного сигнала и активации Т лимфоцитов [33].

В целом эффект кальцитриола на иммунную систему включает модулирование Т-клеточного рецептора, уменьшение Th1/Th17 CD4+ Т лимфоцитов, увеличение регуляторных Т лимфоцитов, подавление опосредованного Т лимфоцитами синтеза иммуноглобулина (Ig) G и снижение дифференцировки дендритных клеток. Субпопуляция Т лимфоцитов Th17 обеспечивает антимикробную защиту эпителиальных/слизистых барьеров. Секретируемый Th17 лимфоцитами интерлейкин (IL) 22 стимулирует синтез эпителиальными клетками антимикробных белков. К этому следует добавить, что кальцитриол поддерживает толерантность путем подавления активности адаптивного иммунного ответа, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ [34].

Установлено, что стимуляция наивных [CD4(+) CD25(–)] Т лимфоцитов в присутствии кальцитриола ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая IFN γ , IL 17 и IL 21, при этом не оказывает заметного влияния на пролиферацию Т лимфоцитов. В отличие от ингибирующего эффекта на провоспалительные цитокины кальцитриол стимулирует экспрессию CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) и FoxP3 (транскрипционный фактор эссенциальный для образования и нормальной функции Т-регуляторных лимфоцитов, Treg). Последний требует присутствия IL 2. Таким образом, кальцитриол и IL 2 оказывают синергичный эффект на активацию Т лимфоцитов, действуя как потенциальные антивоспалительные молекулы и физиологические стимуляторы адаптивных регуляторных Т лимфоцитов [35, 36].

Проведенный анализ литературы об обеспеченности детей и взрослых витамином D не вызывает сомнений в актуальности этой проблемы для педиатров нашей страны. Представляется крайне важным изучение уровня кальцидиола не только у детей раннего возраста, но и в последующие периоды. Можно предполагать, что рекомендуемая «физиологическая потребность в витамине D 400 МЕ» не обеспечивает истинную потребность не только детей дошкольного и школьного, но и детей ран-

него возраста. Многоцентровые исследования содержания кальцидиола в сыворотке детей, проживающих в различных климатогеографических зонах страны, позволяют определить оптимальную физиологическую потребность в витамине D. Это особенно важно с позиции некальциемического действия активных метаболитов витамина D, их влияния на иммунную систему.

Учитывая роль витамина D в регуляции функции врожденного и адаптивного иммунитета, можно предположить снижение частоты респираторной заболеваемости

у детей раннего возраста при увеличении его дотации, например путем обогащения молочных продуктов витамином D, как это принято в странах Северной Америки и ряде европейских государств. Целесообразно пересмотреть, в зависимости от региона проживания, рекомендации по назначению профилактических доз витамина D детям различных возрастных групп. Маловероятно, что дети раннего возраста, проживающие в южных районах страны или в регионе Сибири, нуждаются в дотации одной и той же дозы витамина D (400 МЕ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Неудахин Е.В., Агейкин В.А. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе. *Педиатрия*. 2003; 3: 95–98.
2. Мальцев С.В. К дискуссии о рахите. *Педиатрия*. 2008; 87 (2): 120–123.
3. Thomas K.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein J.S. Hypovitaminosis D in medical in patients. *N Engl J Med*. 1998; 338 (12): 777–83.
4. Basile L.A., Taylor S.N., Wagner C.L., Horst R.L., Hollis B.W. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med*. 2006; 1 (1): 27–35.
5. Jacobus C.H., Holick M.F., Shao Q., Chen T.C., Holm I.A., Kolodny J.M., Fuleihan G.El-H., Seely E.W. Hypervitaminosis D Associated with Drinking Milk. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1173–1177.
6. Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062–2072.
7. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1689–1696.
8. Hollis B. Overview of the proceedings from Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr*. 2005; 135 (2): 301–303.
9. Zhuang L., Peng J.B., Tou L., Takanaga H., Adam R.M., Hediger M.A., Freeman M.R. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies. *Lab Invest*. 2002; 82: 1755–1764.
10. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1080–1086.
11. Hoenderop J.G., Bindels R.J. Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 15–26.
12. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A., Aloia J.F., Brannon P.M., Clinton S.K., Durazo-Arvizu R.A., Gallagher J.C., Gallo R.L., Glenville J., Kovacs C.S., Mayne S.T., Rosen C.J., Shapses S.A. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (1): 53–58.
13. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89–90: 611–614.
14. Whiting S.J., Langlois K.A., Vatanparast H., Greene-Finestone L.S. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (1): 128–135.
15. Cashman K.D., Hill T.R., Cotter A.A., Boreham C.A., Dubitzky W., Murray L., Strain J.J., Flynn A., Robson P.J., Wallace J.M., Kiely M. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1039–44.
16. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 18–28.
17. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thadhani R.I., Shaw A.C., Deraska D.J., Kitch B.T., Vamvakas E.C., Dick I.M., Prince R.L., Finkelstein J.S. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998; 338: 777–783.
18. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P.J. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997; 7: 439–443.
19. Robinson P.D., Hogler W., Craig M.E. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 564–568.
20. Marwaha R.K., Tandon N., Reddy D.R., Aggarwal R., Singh R., Sawhney R.C., Saluja B., Ganie M.A., Singh S. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 477–482.
21. McGrath J.J., Kimlin M.G., Saha S., Eyles D.W., Parisi A.V. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust*. 2001; 174: 150–151.
22. Webb A.R., Kline L., Holick M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67: 373–37.
23. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей. *Практика педиатра*. 2012; 3: 34–40.
24. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 2: 4–9.
25. Козлов А.И., Атеева Ю.А., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*. 2012; 1: 144–148.
26. Bouillon R., Garman M., Verstuyf A., Segart S., Casteels K., Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol*. 1995; 133 (1): 7–16.
27. Bhalla A.K., Amento E.P., Clemens T.L., Holick M.F., Krane S.M. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57 (6): 1308–1310.
28. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. *Recent Results Cancer Res*. 2003; 164: 29–42.
29. Staples J.A., Ponsobny A.L., Lim L.L., McMichael A.J. Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ Health Perspect*. 2003; 111 (4): 518–23.
30. Laaksi I., Ruohola J.P., Tuohimaa P., Auvinen A., Haataja R., Pihlajamaki H., Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/l with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (3): 714–717.
31. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O., Balci H., Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63 (4): 473–477.
32. Oppenheim J.J., Tewary P., De La Rosa G., Yang D. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 601: 185–194.
33. Von Essen M.R., Kongsbak M., Schjerling P., Olgaard K., Odum N., Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010; 11: 344–349.
34. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010; 88: 441–450.
35. Kang S.W., Sang H.K., Naeun L., Won-Woo L., Kyung-A.H., Min S.S., Seung-Hyun L., Wan-Uk K., Insoo K. 1,25(OH)₂ vitamin D3 promotes FOXP3 expression via binding to vitamin D response elements in its conserved non-coding sequence region. *J Immunol*. 2012; 188 (11): 5276–5282.
36. Jeffery L.E., Burke F., Mura M., Zheng Y., Qureshi O.S., Hewison M., Walker L.S., Lammas D.A., Raza K., Sansom D.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009; 3: 5458–5467.