

## Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы)

Д.А. Новотный<sup>1</sup>, Н.Г. Жукова<sup>2</sup>, Л.П. Шперлинг<sup>1</sup>, В.А. Столярова<sup>2</sup>, И.А. Жукова<sup>2</sup>,  
А.Е. Агашева<sup>2</sup>, С.В. Штаймец<sup>2</sup>, О.А. Дружинина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Областной центр экстрапирамидных заболеваний с кабинетом ботулинотерапии  
630099, г. Новосибирск, ул. Серебренниковская, 42

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Резюме

Представлен обзор публикаций по витамину D, его роли в развитии и патогенезе хронических заболеваний нервной системы. **Предмет:** зависимость развития хронических заболеваний нервной системы от уровня витамина D. **Методы:** поиск статей в базе данных PubMed, а также через отечественные электронные ресурсы по тегам vitamin D (витамин D), brain diseases (заболевания головного мозга), chronic nervous system diseases (хронические заболевания нервной системы), Parkinson's disease (болезнь Паркинсона), Alzheimer's disease (болезнь Альцгеймера), multiple sclerosis (рассеянный склероз), schizophrenia (шизофрения). **Результаты.** Витамин D, будучи стероидным гормоном, оказывает стимулирующее влияние на мозговую активность как у эмбриона, так и у взрослого индивида; регулирует деятельность нейронных кругов, а также двигательное и эмоциональное поведение. Низкие уровни витамина D в плазме крови обнаружены у пациентов с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, шизофренией, расстройством аутистического спектра и при нарушениях сна. **Обсуждение.** Данные представленных современных исследований противоречивы, необходимо дальнейшее изучение значимости гиповитаминоза витамина D для манифестации хронических заболеваний нервной системы и их прогрессирования, а также эффективности препаратов витамина D у пациентов с хронической патологией нервной системы.

**Ключевые слова:** витамин D, заболевания головного мозга, хронические заболевания нервной системы, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Автор для переписки:** Новотный Д.А., e-mail: hellpost@yandex.ru

**Для цитирования:** Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Столярова В.А., Жукова И.А., Агашева А.Е., Штаймец С.В., Дружинина О.А. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 24–37. doi: 10.15372/SSMJ20200503

## Vitamin D (steroid hormone) and the nervous system diseases (literature review)

D.A. Novotny<sup>1</sup>, N.G. Zhukova<sup>2</sup>, L.P. Shperling<sup>1</sup>, V.A. Stolyarova<sup>2</sup>, I.A. Zhukova<sup>2</sup>,  
A.E. Agasheva<sup>2</sup>, S.V. Shtaimets<sup>2</sup>, O.A. Druzhinina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional Center of Extrapyraxidal Diseases with the Cabinet of Botulinum Therapy.  
630099, Novosibirsk, Serebrennikovskaya str., 42

<sup>2</sup> Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moscow highway, 2

### Abstract

The present review aims to summarize the activities of vitamin D effects on the nervous system and to clarify a vitamin D role in brain diseases, in the pathogenesis or as a serum biomarker for the disease development and severity. **Objective:** correlation between chronic nervous system diseases and vitamin D level. **Methods:** a literature research in PubMed

and in Russian electronic resources by keywords: vitamin D, brain diseases, chronic nervous system diseases. **Results.** Vitamin D as a neurosteroid hormone stimulates cerebral activity in both adult and embryonic brain regulates the activity of neural circuits which are responsible for locomotor, reward-dependent and emotional behavior. Patients with autism spectrum disorders, schizophrenia, Alzheimer disease, multiple sclerosis, Parkinson disease and sleep disorders have been shown to have low level of vitamin D. **Discussion.** Data are controversial, a further study of vitamin D hypovitaminosis significance is essential for the nervous system chronic diseases manifestation and evaluation of the vitamin D dietary supplement efficiency in patients with the nervous system pathology.

**Keywords:** vitamin D, brain diseases, chronic nervous system diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease.

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

**Correspondence author:** Novotny D.A., e-mail: hellpost@yandex.ru

**Citation:** Novotny D.A., Zhukova N.G., Shperling L.P., Stolyarova V.A., Zhukova I.A., Agasheva A.E., Shtaimets S.V., Druzhinina O.A. Vitamin D (steroid hormone) and the nervous system diseases (literature review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 24–37. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200503

## Введение

Как стероидный гормон, витамин D впервые был описан в 1922 г., когда Е.Е. McCollum et al. доказали, что употребление в пищу печени трески способно излечить от рахита [1]. Тогда же было установлено, что витамин D образуется в коже при инсоляции [2]. В течение всего XX в. исследователи изучали роль витамина D в регуляции кальциевого и фосфорного метаболизма [1]. Доказано, что главное назначение активного витамина D – это контроль обмена кальция и фосфора в тонком кишечнике, а изменения содержания этих микроэлементов трактовались недостаточностью витамина D и корректировались его препаратами [3]. Наблюдения последующих лет показали, что витамин D модулирует транскрипцию сотен генов [4], контролирует развитие головного мозга в эмбриогенезе и его функционирование у взрослых, а также участвует в формировании иммунного ответа [5, 6]. В исследованиях на животных моделях продемонстрировано, что витамин D принимает участие в регуляции синаптической нейропластичности, нейропротекции, дофаминергической активности посредством взаимодействия с нейронными кругами [7, 8]. Низкий уровень витамина D выявлен у пациентов с нейродегенеративными и нейровоспалительными заболеваниями, что навело на мысль о возможной его роли в патогенезе данных состояний [9–11].

**Витамин D.** Ультрафиолетовые лучи спектра В (UVB) относятся к средневолновому (315–280 нм) диапазону ультрафиолетового излучения с частотой 0,952–1,07 ПГц, при этом количество энергии на фотон составляет 3,94–4,43 эВ [12]. Под действием UVB содержащийся в коже 7-дегидрохолестерин превращается в превитамин D<sub>3</sub>,

который затем изомеризуется с образованием витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола), впоследствии гидроксилируемого ферментами системы цитохрома P450 с образованием активной формы витамина D [13, 14]. На первой стадии, в печени, витамин D<sub>3</sub> превращается в 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub>, на второй стадии с участием 1-альфа-гидроксилазы (в почках, простате, плаценте, головном мозге и иммунокомпетентных органах) образуется 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> (кальцитриол), который и является активной формой витамина D [15]. Важно отметить, что процесс образования кальцитриола в почках является эндокринным и регулируется паратгормоном [16], тогда как внепочечное образование 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> регулируется провоспалительными цитокинами, в частности, гамма-интерфероном [17]. Активный витамин D, образовавшийся в почках (интратренальный), играет ключевую роль в поддержании кальций-фосфорного гомеостаза, тогда как экстратренальный регулирует пролиферацию клеток, которые отвечают за экспрессию 1-альфа-гидроксилазы [18].

Примечательно, что в рамках иммунной системы витамин D работает как фактор роста Т-лимфоцитов, модулируя иммунный ответ при патологических состояниях. В головном мозге витамин D регулирует процессы морфологии и физиологии как на уровне эмбриона, так и у взрослой особи, а также отвечает за онтогенез [19, 20]. Таким образом, витамин D является нейрорактивным стероидным гормоном.

Если говорить о геномных и внегеномных влияниях витамина D, то следует упомянуть ряд процессов, без которых не будет полного понимания данного вопроса. Известно, что он взаимодействует как с ядерными рецепторами витамина D (vitamin D receptor, VDR), так и с поверхностными

ми, которые представлены белком, ассоциированным с мембраной клетки и обеспечивающим быстрое связывание стероидов (membrane-associated rapid response steroid binding, MARRS). Далее, VDR образует гетеродимер с рецептором ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor, RXR), который взаимодействует с элементами отклика на витамин-D (vitamin D response elements, VDRE), располагающимися в промоторных участках ряда генов. Комплекс «витамин D/VDR/RXR/VDRE» как активирует, так и подавляет многие гены. Показано стимулирующее действие в отношении кальбиндина (кальций-связывающий белок), кателецидина (антимикробный пептид) и фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), а ингибированию подвергаются процессы транскрипции паратгормона и 1-альфа-гидроксилазы [21].

Внегеномная активность заключается в повышении тока ионов кальция через кальциевые каналы L-типа, усиление высвобождения кальция из внутриклеточных хранилищ и регуляции активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, протеинкиназы C и ряда других киназ [19].

В то время как вышеописанный метаболизм витамина D является принятым и установленным, до сих пор обсуждаются референсные значения его содержания [22]. Рекомендованные значения в настоящее время основываются на показателях, имеющих прямое отношение к структуре костной ткани, что в свою очередь непосредственно связано с количеством паратгормона в плазме. Естественно, при этом не учитываются свойства витамина D как иммуномодулятора, которые были открыты позже. Хотя действие витамина D на иммунную систему доказано, пока еще нет общего понимания, каковы нижние границы его концентрации, после которых возникает нарушение иммуномодуляции [22, 23].

В то же время, несмотря на определенную роль витамина D в развитии головного мозга, по-прежнему нет данных о том, какой его уровень является оптимальным для церебрального функционирования. Более того, у лиц с низким содержанием витамина D может не быть никаких симптомов, равно как и патологических последствий такого состояния, что уже предполагает необходимость пересмотра имеющихся референсных значений [24].

Для диагностики дефицита витамина D необходимо определять уровень в плазме крови 25-гидроксивитамина D. Нормальные показатели находятся в пределах 30–90 нг/мл (75–225 нмоль/л), при этом резорбция кальция и секреция паратгормона представлены минимальными значениями, а процессы всасывания кальция стабильны [25, 26]. Гиповитаминоз витамина D представлен тре-

мя категориями: недостаточность (20–29,99 нг/мл), дефицит (менее 20 нг/мл), тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл) [22]; у 10 % представителей европейской популяции наблюдается тяжелый дефицит, у 25 % – дефицит и у 35 % – недостаточность витамина D [27–33]. С возрастом его содержание в организме достоверно снижается, при этом у женщин в менопаузе показатель дефицита выше. Так, лишь у 3,5 % женщин отмечено нормальное содержание витамина D, у 31,6 % наблюдается гиповитаминоз, у 47,3 % – недостаточность, а у 17,6 % – выраженный дефицит [34].

К факторам риска гиповитаминоза D относят снижение синтеза витамина D в коже, в частности, при гиперпигментации, использовании кремов с УФ-фильтрами, темном цвете кожи (в том числе при наличии загара), старении кожи, в зимнее время и при уменьшении светового дня; недостаточность витамина D формируется также при уменьшении его поступления с пищей [35], при нарушении функции почек, печени и кишечника [36, 37]. К нарушению синтеза витамина D приводят избыточная масса тела, длительный прием антиретровирусных и противосудорожных препаратов [38–40]. По мере снижения его содержания существенно повышается риск остеопоротических переломов [41, 42]. В ряде исследований показано уменьшение концентрации витамина D у здоровых индивидов безотносительно к возрасту, этническим факторам и географической локации [22]. Также у лиц с разным уровнем витамина D выявлены воспалительные, аутоиммунные, инфекционные и неврологические заболевания с различными генетическими вариантами энзимов метаболизма витамина D [43–53].

Таким образом, можно сделать заключение, что исторически витамину D отводилась важная роль, хотя длительное время его использовали в основном для лечения заболевания, проявляющегося своеобразным изменением костей у детей (рахита). Несмотря на имеющиеся данные о геномных и внегеномных влияниях витамина D, его участия в нейрогенезе, иммунных реакциях, пока нет окончательного понимания, как происходят эти процессы. Поэтому важным и актуальным является дальнейшее изучение витамина D и определение его места в неврологической практике, в частности, у возрастной группы пациентов с хроническими заболеваниями нервной системы.

**Витамин D и функции головного мозга.** Белки, которые участвуют в синтезе и метаболизме витамина D, равно как и VDR, широко представлены в головном мозге эмбриона и взрослого человека [54, 55], в большом количестве – в коре, миндалине, таламусе и гиппокампе [56]. В черной субстанции обнаружена активность

1-альфа-гидроксилазы. Нейроны и микроглия синтезируют витамин D, который локально участвует в паракринных и аутокринных реакциях, регулирует дифференцировку, пролиферацию и собственное существование в этих клетках [55]. Показана роль витамина D в развитии головного мозга [12]. Витамин D влияет на экспрессию множества протеинов, которые, в свою очередь, участвуют в процессах синаптической пластичности (в частности, белок 43, ассоциированный с ростом нейронов), поддержании цитоскелета (нейрофиламенты, тубулин, микротубулин-ассоциированный белок) и регуляции молекулярного транспорта клеточных органелл (креатинкиназа, кинезин, динактин, сигнальные белки) [7, 55, 57].

G. Grecksch et al. показали, что низкий уровень витамина D у самок крыс способствует продолжительным изменениям в структуре и функционировании головного мозга [58]. Эти изменения приводят к нарушению архитектоники головного мозга, включая увеличение размеров боковых желудочков и уменьшение толщины кортикального слоя, а также снижение экспрессии нейротрофина [58, 59]. Кроме того, пренатальный дефицит витамина D проявляется нарушением процессов обучения и формирования памяти [58, 60]. Наконец, действия нейротрофина 3-го типа (нейротрофический фактор человека) и глиального фактора роста нейронов опосредованно регулируются витамином D [55, 61]. В экспериментах *in vitro* показано, что витамин D участвует в процессах дифференцировки дофаминергических нейронов, изменяет экспрессию ферментов метаболизма дофамина, а именно тирозингидроксилазы и катехол-О-метилтрансферазы [8]. Исследования *in vivo* подтвердили, что недостаточность витамина D влияет на процессы регуляции дофаминергической передачи [62].

Витамин D участвует в нейропротекции как прямо, так и опосредованно. Он предупреждает эксайтотоксическое повреждение путем увеличения уровня цитоплазматического кальция, регулируя работу кальциевых каналов и синтез кальций-связывающих белков кальбиндина и парвальбумина, оказывает противовоспалительное действие за счет деактивации провоспалительных цитокинов и торможения синтеза оксида азота, что имеет место при нейродегенеративных заболеваниях и при ишемии. Также витамин D регулирует синтез гамма-глутамил-транспептидазы, тем самым подавляя окислительный стресс в нейронах и микроглии [63–65]. Наконец, витамин D осуществляет регуляцию фактора роста нейронов посредством снижения эксайтотоксичности, а также оказывает влияние на глиальный нейротрофический фактор, который, в свою оче-

редь, предупреждает развитие ишемии и защищает от токсических эффектов [60].

Kiraly S.J. et al. показали, что витамин D участвует на физиологическом уровне в регуляции трансмиссии в нейронных кругах, отвечающих за двигательную активность, эмоциональное поведение и мышление [66]. Мотивация, поощрение, аддиктивное (зависимое) поведение и двигательные функции напрямую связаны с дофаминергической системой, на деятельность которой влияет витамин D [43]. Известно, что дофамин образуется в нейронах черной субстанции и в области вентральной покрышки, далее воздействует на стриатум, прилежащее ядро и префронтальную кору. Нигростриарный путь отвечает за двигательную функцию, в то же время путь «вентральная покрышка – область прилежащего ядра – префронтальная кора» регулирует систему мотивации и вознаграждения [67–69]. Повышение экспрессии VDR в стриатуме мышей сопровождается ростом мотивации и повышением физической активности, а также способствует изменению поведения на зависимое от вознаграждения. Кроме того, избыточная экспрессия VDR выявлена в прилежащем ядре и префронтальной коре [55, 70, 71]. Далее было установлено, что витамин D опосредованно восстанавливает дофаминергический моторный путь за счет нейротрофического действия [72]. В подтверждение вышесказанному блокирование VDR у мышей приводило к нарушению локомоторных функций [73]. Наконец, наличие VDR в лимбических структурах, включая гиппокамп, миндалину и префронтальную кору, позволяет предположить, что витамин D может быть связан с регуляцией настроения и эмоционального поведения [74].

Эффекты витамина D на когнитивные функции базируются на нескольких механизмах, включая индукцию нейропротекции, модуляцию окислительного стресса, регуляцию кальциевого гомеостаза и подавление воспаления. VDR и 1-альфа-гидроксилаза в большом количестве представлены в гиппокампе и коре, т.е. в тех зонах, которые отвечают за процессы планирования, обработки информации и формирования памяти [75, 76]. Витамин D влияет на образование ряда нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин, дофамин, серотонин [77–79], а также опосредованно снижает воспаление внутренней стенки капилляров, проявляет антигипертензивное действие, в частности, воздействуя на ренин-ангиотензиновую систему, корректирует дислипидемические нарушения [9].

Таким образом, витамин D обладает нейротропным действием, в том числе через свои цереброваскулярные эффекты – за счет синергиз-



ма с полиненасыщенными жирными кислотами, фолатами, селеном, холином; также оказывает самостоятельное нейротрофическое и нейропротекторное действие, при этом является неотъемлемой частью нейроэндокринной регуляции центральной нервной системы.

**Витамин D и неврологические заболевания.** Есть множество признаков, указывающих на взаимосвязь низкого уровня витамина D и когнитивных нарушений, особенно у возрастной группы пациентов [49, 80, 81].

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующая нейродегенеративная патология, характеризуется нарушением когнитивных функций и поведенческими расстройствами. Поскольку эффективного лечения пока нет, актуальными являются поиски методов предупреждения раннего начала болезни и снижения степени ее прогрессирования. В таком контексте необходимы биомаркеры, указывающие на риск развития БА, в связи с чем были отобраны несколько молекул [82–87], среди которых особое внимание уделено витамину D [9, 87]. Биологические механизмы, указывающие на эту связь, основаны на участии витамина D в процессах формирования и выведения бета-амилоида, патологическое накопление которого лежит в основе патогенеза БА [88]. Тем не менее исследования, указывающие на связь между дефицитом витамина D и когнитивными нарушениями, имеют ряд серьезных ограничений. К ним относятся и перекрестный дизайн исследований, и относительно небольшое число участников, и недостаточная чувствительность когнитивных тестов. Согласно имеющимся данным, при БА у большей части пациентов выявлен низкий уровень витамина D [89–94], однако полученные сведения весьма противоречивы [95, 96]. Пять интервенционных исследований показали отсутствие влияния приема витамина D на развитие БА в независимости от того, принимался он отдельно или вместе с другими нутриентами [68, 97–100], в то же время добавление витамина D к широко используемому для лечения БА мемантину оказывало более значимый клинический эффект, чем монотерапия препаратом [101].

Таким образом, нельзя утверждать, что низкий уровень витамина D может быть фактором риска БА. Также нет очевидных доказательств потенциальной роли витамина D в качестве биомаркера, предупреждающего развитие БА.

**Болезнь Паркинсона.** Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется наличием гипокинезии, тремора, ригидности, а на развернутых стадиях – присоединением постуральной неустойчивости [102, 103]. Низкий уровень

витамина D в плазме крови выявляется у большинства больных БП [104–106], и, как показали исследования, выраженность такого снижения может рассматриваться в качестве предиктора или фактора риска БП [107] и зависит от степени тяжести заболевания [72, 108]; на более поздних стадиях БП у больных превалирует дефицит витамина D [105]. Исходя из этого, было сделано предположение, что содержание витамина D может быть важным биомаркером БП. В ряде исследований назначение витамина D пациентам с БП показало улучшение постуральной функции [10]. Кроме того, есть данные, что кальцитриол способствует повышению секреции дофамина в пораженном стриатуме крыс [109], а также обладает нейропротекторным действием. Так, назначение крысам витамина D в дозе 0,3 или 1,0 мкг/кг ежедневно на протяжении 8 суток в модели нейротоксичности метамфетамина приводило к увеличению содержания дофамина в черной субстанции и полосатом теле, что явилось прямым указанием на восстановление функции дофаминергических нейронов [110]. Кроме того, витамин D восстанавливает активность тирозингидроксилазы полосатого тела и черной субстанции, а также увеличивает уровень глиального нейротрофического фактора (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) [111]. Однако другие исследования показали противоположные результаты [10, 112]. Надо отметить, что не все свойства витамина D могут быть отслежены у пациентов с БП ввиду степени выраженности их двигательных расстройств и гастроинтестинальных проблем, которые приводят к нарушению всасывания витамина D. Более того, нет внятного объяснения, как именно влияет низкий уровень витамина D на биологические процессы у пациентов с БП, хотя его воздействие на дофаминергическую систему доказано [8, 43, 62, 113].

Таким образом, имеющиеся данные неоднозначны, для более полного понимания вопроса необходимы масштабные исследования.

**Рассеянный склероз.** Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, которое поражает миелиновую оболочку нервных волокон головного и спинного мозга. Этиология включает в себя генетические факторы, а также факторы окружающей среды, в том числе дефицит витамина D [114]; у пациентов с РС его содержание снижено [6, 115, 116]. Известно, что РС гораздо реже встречается в южных широтах [117]. Было сделано предположение, что ультрафиолетовое излучение может снизить риск развития РС также вследствие синтеза витамина D в коже [118]. Показано, что прием витамина D может снизить риск РС [119]; поскольку характер

исследований был наблюдательным, осталось неясным, действительно ли его дефицит может способствовать развитию заболевания. Добавим, что не все работы дали однозначные результаты [120]: так, интервенционные исследования по оценке эффектов витамина D у пациентов с РС потерпели неудачу в связи с некоторыми ограничениями, в частности из-за короткого периода наблюдения [6]. Особенности обмена при РС сопряжены с генетическими вариантами метаболизма витамина D [49, 121].

Таким образом, хотя действие витамина D на иммунную систему может быть рассмотрено в плане участия патогенезе РС, убедительных доказательств роли снижения его содержания нет.

**Расстройства аутистического спектра.** Расстройства аутистического спектра (РАС) – группа нейроонтогенетических расстройств, характеризующихся нарушениями социального поведения, коммуникативными нарушениями и двигательными стереотипиями. Хотя этиология РАС до сих пор не ясна, некоторые генетические факторы и факторы окружающей среды, включая дефицит витамина D, могут вносить вклад в их развитие [122]. Так, в ряде работ показано уменьшение содержания витамина D у детей с РАС [123–128]. Тем не менее описаны и прямо противоположные результаты [129–131]. Метаанализ [132], включавший 870 пациентов с РАС и контрольную группу из 782 человек, показал, что в первой группе уровень витамина D был значительно ниже, чем во второй, что позволило авторам предположить связь между содержанием витамина D и степенью выраженности РАС. Важно отметить те исследования, где пациенты с РАС получали витамин D в качестве добавки [133]. Соотнеся имеющиеся данные по биологическим механизмам влияния витамина D на нервную систему, некоторые авторы предположили, что недостаток витамина D может провоцировать развитие РАС [132, 134, 135]. В связи со сказанным выше, важным является проведение рандомизированных контролируемых исследований для более глубокого понимания роли витамина D в развитии РАС.

**Витамин D и нарушение сна.** Расстройства сна включают в себя любые нарушения, которые затрагивают сон: инсомния, нарушения дыхания во сне, гиперсомния, нарушение циркадных ритмов, парасомнии и связанные со сном двигательные расстройства. В последние десятилетия нарушения сна стали массовыми по всему миру [136, 137]. Эпидемиологические исследования показали связь между гиповитаминозом D и риском развития расстройств сна, в регуляции которого витамин D играет важную роль [138]. Действительно, зоны мозга, регулирующие сон,

такие как гипоталамус, префронтальная кора и черная субстанция, содержат большое количество VDR. Более того, гиповитаминоз D связан с развитием симптомов слабости и хронической неспецифической боли, что также соотносится с нарушениями сна. Наконец, есть эпидемиологические данные, которые указывают на улучшение качества сна при употреблении витамина D [139, 140]. С одной стороны, это подтверждает роль витамина D при расстройствах сна, однако данные противоречивы [141]. Дальнейшие исследования, возможно, смогут прояснить роль витамина D при расстройствах сна.

**Витамин D и шизофрения.** Шизофрения представляет собой хроническое нейропсихиатрическое заболевание, которое характеризуется позитивными и негативными симптомами, включая галлюцинации, депрессию и когнитивные нарушения. Шизофрения связана с несколькими факторами, включая общие и редкие генетические варианты, так же как и ряд факторов окружающей среды, в том числе гиповитаминоз D [142]. Как уже упоминалось выше, VDR широко представлены в головном мозге, включая дофаминергические зоны, которые вовлекаются в патологический процесс при шизофрении [113]. Недавнее ширококомасштабное исследование, проведенное в Дании, показало связь между неонатальным уровнем витамина D и риском развития шизофрении [142]. Тем самым подтверждена гипотеза, что дефицит витамина D матери является фактором риска для развития шизофрении у ребенка. Обнаружена зависимость между уменьшением содержания витамина D и тяжестью негативных симптомов у 20 пациентов с ранним началом шизофрении [143]. Метаанализ 19 исследований, в которых приняло участие 2804 больных шизофренией, выявил у подавляющего большинства дефицит витамина D (более 65 %) [144].

Тем не менее механизмы, связывающие низкий уровень витамина D и развитие шизофрении, до сих пор остаются неизвестными, и требуются дальнейшие исследования для большего понимания сути проблемы.

## Заключение

Если отталкиваться от исторических данных, то изначально витамину D отводилась роль с акцентом на метаболизм костной ткани. Только благодаря крупным исследованиям последних лет данная предвзятость была пересмотрена и аннулирована. Доказана роль витамина D в развитии центральной нервной системы, участии его в процессах синаптической пластичности, нейропротекции и дофаминергической регуляции, а

также в работе нейронных кругов. Установлено присутствие большого числа VDR в нейронах и клетках глии. Отмечена экспрессия генов метаболизма витамина D в головном мозге. Также показано активизирующее действие витамина D на синтез астроцитами NGF и GDNF. Описаны биологические механизмы влияния витамина D на когнитивные функции. Показана связь между уровнем витамина D и наличием нейродегенеративных и нейровоспалительных расстройств. Будучи нейроактивным стероидным гормоном, витамин D может рассматриваться в качестве резерва при нейрореабилитации, нейропротекции и иммунотерапии. Тем не менее необходимы рандомизированные плацебо-контролируемые исследования для понимания роли витамина D в контексте хронических заболеваний нервной системы, в том числе для возможной превентивной терапии.

### Список литературы / References

1. McCollum E.F., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G., Pitz W., Bunting R.W. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J. Biol. Chem.* 2002. 277 (19): E8. doi: 10.1111/j.1753-4887.1975.tb07097.x
2. de Luca H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKey Reports.* 2014; 3: 479. doi: 10.1038/bonekey.2013.213
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1984. 495 с.
4. Avcyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Storchkova L.S. Microelementosis of human: ethiology, classification, organopathology. Moscow: Meditsina, 1984. 495 p. [In Russian].
5. Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laparriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y., Bourdeau V., Konstorum A., Lallemand B., Zhang R., Mader S., White J.H. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1, 25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 2685–2695. doi: 10.1210/me.2005-0106
6. Sharif K., Sharif Y., Watad A., Yavne Y., Lichtbroun B., Bragazzi N.L., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: more than an association. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80 (3): e12991. doi: 10.1111/aji.12991
7. Ali A., Cui X., Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: putative pathogenic mechanisms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018; 175: 108–118. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.12
8. Eyles D., Almeras L., Benech P., Patatian A., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F. Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103 (3–5): 538–545. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.096
9. Pertile R.A., Cui X., Eyles D.W. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience.* 2016; 333: 193–203. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.07.020
10. Łukaszyk E., Bień-Barkowska K., Bień B. Cognitive functioning of geriatric patients: is hypovitaminosis d the next marker of cognitive dysfunction and dementia? *Nutrients.* 2018; 10 (8): E1104. doi: 10.3390/nu.10081104
11. Hiller A., Murchison C.F., Lobb B.M., O'Connor S., O'Connor M., Quinn J.F. A randomized, controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson's disease: does age matter? *PLoS One.* 2018; 13 (9): e0203637. doi: 10.1371/journal.pone.0203637
12. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J.C. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017; 14: 35–45. doi: 10.1016/j.msard.2017.03.014
13. Faurischou A., Schuster S., Kiess W., Bogh M.K., Philipsen P.A., Wulf H.C. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: A randomized clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167 (2): 391–395. doi:10.1111/j.1365-2133
14. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29: 664–673. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005
15. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem. Sci.* 2004; 29 (12): 664–673. doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005
16. Hewison M., Adams J.S. Extrarenal 1 $\alpha$ -hydroxylase. In: Vitamin D. Ed. D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams. San Diego: Academic Press, 2011; 777–804.
17. Gil A., Plaza-Diaz J., Mesa A.D. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018; 72: 87–95. doi: 10.1159/000486536
18. Rochel N., Molnár F. Structural aspects of Vitamin D endocrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 22–35. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.046
19. Shoenfeld Y., Giacomelli R., Azrielant S., Berardicurti O., Reynolds J.A., Bruce I.N. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – The hype and the hope. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17 (1): 19–23. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.004
20. Cui X., Gooch H., Petty A., McGrath J.J., Eyles D. Vitamin D and the brain: genomic and non-



- genomic actions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 453: 131–143. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.035
20. 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. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001
21. Carlberg C. Genome-wide (over) view on the actions of vitamin D. *Front. Physiol.* 2014; 5: 167. doi: 10.3389/fphys.2014.00167
22. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M., Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
23. Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. Vitamin D and immunomodulation: is it time to change the reference value? *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2017; 47 (4): 508–510.
24. Rahman A., Al-Taiar A., Shaban L., Al-Sabah R., Al-Harbi A., Mojiminiyi O. Plasma 25-hydroxy vitamin D is not associated with either cognitive function or academic performance in adolescents. *Nutrients.* 2018; 10 (9): E1197. doi: 10.3390/nu10091197
25. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (3): 353–373. doi: 10.4065/81.3.353
26. Bichoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich Th., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84 (1): 18–28. doi: 10.1093/ajcn/84.1.18
27. Евсеева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С., Учакина Р.В., Ефименко М.В., Вьюшков К.К., Белова Н.В., Целых Е.Д., Супрун С.В., Козлов В.К. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья. *Здоровая семья – 21 век.* 2014; 4 (3): 23–35. doi: 10.12737/20121
- Evseeva G.P., Tsekh O. Yu., Tokareva N. S., Uchakina R. V., Efimenko M.V., V'yushkov K.K., Belova N.V., Tselikh E.D., Suprun S.V., Kozlov V.K. Vitamin D supply of children and teenagers in Amur river region. *Zdorovaya sem'ya – 21 vek = Healthy Family – 21 century.* 2014; 4 (3): 23–35. [In Russian]. doi: 10.12737/20121
28. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М., Дмитриева Ю.А., Звонкова Н.Г. Витамин D – новый взгляд на роль в организме: учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАПО, 2014. 104 с.
- Zaharova I.N., Borovik T.E., Tvorogova T.M., Dmitrieva Yu.A., Zvonkova N.G. Vitamin D – a new view on the role in the organism: Tutorial. Moscow, 2014. 104 p. [In Russian].
29. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О misconceptions и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. 693 с.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamines and minerals – between Scilla and Haribda. About misconceptions and other beasts. Moscow, 2013. 693 p. [In Russian].
30. Lee J.M., Smith J.R., Philipp B.L., Chen T.C., Mathieu J., Holick M.F. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and new born infants. *Clin. Pediatr. (Phila.).* 2007; 46: 42–44. doi: 10.1177/0009922806289311
31. Holick M.F. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19 (2): 73–78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
32. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M., Melamed M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children, NHANES 2001–2004. *Pediatrics.* 2009; 124: 362–370. doi: 10.1542/peds.2009-0051
33. Beghin L., Huybrechts I., Vicente-Rodriguez G., Henauw S.D., Gottrand F., Gonzales-Gross M., Dal-longeville J., Sjostrom M., Leclercq C., Dietrich S., Castillo M., Plada M., Molnar D., Kersting M., Gilbert C.C., Moreno L.A. Main characteristics and participation rate of European adolescents included in the HELENA study. *Arch. Public Health.* 2012; 70 (1): 14. doi: 10.1186/0778-7367-70-14
34. Шишкова В.Н. Прием витамина D пожилыми людьми или женщинами в постменопаузе: обновление рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2013). *Фарматека.* 2013; 5-13: 39–42.
- Shishkova V.N. Vitamin D supplement in elder people and women in postmenopause: the renewal of European society recommendations of clinical and economical aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO, 2013). *Farmateka = Pharmateca.* 2013; (5-13): 39–42. [In Russian].
35. Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: *Endocrinology, 3rd Edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2001. 1009–1028. doi: 10.1038/nrendo.2017.31
36. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H.K., Stehle P., Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 754–759. doi: 10.1093/ajcn/83.4.754
37. Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D., Miao D. Calcium-independent and 1.25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008; 74: 170–179. doi: 10.1038/ki.2008.101
38. Bodnar L.M., Catov J.M., Roberts J.M., Simhan H.N. Pregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J. Nutr.* 2007; 137: 2437–2442. doi: 10.1093/jn/137.11.2437



39. Xu Z., Jing X., Li G., Sun J., Guo H., Hu Y., Sun F., Wen X., Chen F., Wang T., Lu X.P. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure*. 2019; 71: 60–65. doi: 10.1016/j.seizure.2019.06.009
40. Calza L., Borderi M., Granozzi B., Malosso P., Pancaldi L., Bon I., Re M.C. Vitamin D insufficiency is associated with subclinical atherosclerosis in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy. *HIV Res. Clin. Pract.* 2019; 20 (6): 131–139. doi: 10.1080/25787489.2020.1724749
41. Скрипникова И.А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2012; 1: 34–37.
- Skripnikova I.A. Diagnosis, treatment and prevention vitamin D deficiency. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012; 1: 34–37. [In Russian].
42. Hoel D.G., Berwick M., Gruijl F.R., Holick M.F. The risk and benefit of sun exposure. *Dermatoendocrinology*. 2016; 8: e1248325. doi: 10.1080/19381980.2016.1248325
43. Trinko J.R., Land B.B., Solecki B.W., Wickham R.J., Tellez L.A., Maldonado-Aviles J., de Araujo I.E., Addy N.A., DiLeone R.J. Vitamin D3: a Role in dopamine circuit regulation, diet-induced obesity, and drug consumption. *eNeuro*. 2016; 3 (2): ENEURO.0122–15.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0122-15.2016
44. Lin Z., Li W. The role of vitamin D and its analogs in inflammatory diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (11): 1242–1261. doi: 10.2174/1568026615666150915111557
45. Autier P., Mullie P., Macacu A., Dragomir M., Boniol M., Coppens K., Pizot C., Boniol M. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (12): 986–1004. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1
46. Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic erythematosus lupus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): E2355. doi: 10.3390/ijms19082355
47. Moretti R., Morelli M.E., Caruso P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 2245. doi: 10.3390/ijms19082245
48. Bivona G., Agnello L., Pivetti A., Milano S., Scazzone C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: true or fake? *Clin. Chim. Acta.* 2016; 458: 115–119. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.026
49. Agnello L., Scazzone C., Lo Sasso B., Bellia C., Bivona G., Realmuto S., Brighina F., Schillaci R., Ragonese P., Salemi G., Ciaccio M. VDBP, CYP27B1 and 25-hydroxyvitamin D gene polymorphism analyses in a group of sicilian multiple sclerosis patients. *Biochem. Genet.* 2017; 55 (2): 183–192. doi: 10.1007/s10528-016-9783-4
50. Miller J.W., Harvey D.J., Beckett L.A., Green R., Tomaszewski Farias S., Reed B.R., Olichney J.M., Mungas D.M., DeCarli Ch. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multi-ethnic cohort of older adults. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (11): 1295–1303. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2115
51. Trochoutsou A.I., Kloukina V., Samitas K., Xanthou G. Vitamin D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev. Med. Chem.* 2015; 15 (11): 953–963. doi: 10.2174/1389557515666150519110830
52. Scazzone C., Agnello L., Ragonese P., Lo Sasso B., Bellia C., Bivona G., Schillaci R., Salemi G., Ciaccio M. Association of CYP2R1 rs10766197 with MS risk and disease progression. *J. Neurosci. Res.* 2018; 96 (2): 297–304. doi: 10.1002/jnr.24133
53. Bivona G., Agnello L., Scazzone C., Lo Sasso B., Bellia C., Ciaccio M. Procalcitonin and community-acquired pneumonia (CAP) in children. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 451 (Pt. B): 215–218. doi: 10.1016/j.cca.2015.09.031
54. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2005; 29 (1): 21–30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
55. De Abreu F.D.A., Eyles D., Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 (1): 265–277. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.023
56. Stumpf W.E., Sar M., Clark S.A., DeLuca H.F. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Science*. 1982; 215 (4538): 1403–1405. doi: 10.1126/science.6977846
57. Almeras L., Eyles D., Benech P., Laffite D., Villard C., Patatian A., Boucraut J., Mackay-Sim A., McGrath J., Féron F. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics*. 2007; 7 (5): 769–780. doi: 10.1002/pmic.200600392
58. Grecksch G., Rüttrich H., Höllt V., Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 (1): 258–264. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.004
59. Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., McGrath J., Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience*. 2003; 118 (3): 641–653. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00040-x
60. Groves N.J., McGrath J.J., Burne T.H. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 117–141. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105557
61. Gezen-Ak D., Dursun E., Yilmazer S. The effect of vitamin D treatment on nerve growth factor (NGF)

- release from hippocampal neurons. *Arch. Neuropsychiatry*. 2014; 51: 157–162. doi: 10.4274/npa.y7076
62. Pertile R.A.N., Cui X., Hammond L., Eyles D.W. Vitamin D regulation of GDNF/Ret signaling in dopaminergic neurons. *FASEB J*. 2018; 32 (2): 819–828. doi: 10.1096/fj.201700713R
63. Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., Langub M.C., Landfield P.W., Porter N.M. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with down-regulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J. Neurosci*. 2001; 21 (1): 98–108. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-01-00098.2001
64. Garcion E., Sindji L., Montero-Menei C., Andre C., Brachet P., Darcy F. Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Glia*. 1998; 22 (3): 282–294.
65. Garcion E., Sindji L., Leblondel G., Brachet P., Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem*. 1999; 73 (2): 859–866. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.0730859.x
66. Kiraly S.J., Kiraly M.A., Hawe R.D., Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: Review. *Sci. World J*. 2006; 6: 125–139. doi: 10.1100/tsw.2006.25
67. Zhang P., Rhodes J.S., Jr G.T., Perez S.D., Southey B.R., Rodriguez-Zas S.L. Brain region-dependent gene networks associated with selective breeding for increased voluntary wheel-running behavior. *PLoS One*. 2018; 13 (8): e0201773. doi: 10.1371/journal.pone.0201773
68. Stein M.S., Scherer S.C., Ladd K.S., Harrison L.C. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis*. 2011; 26 (3): 477–484. doi: 10.3233/JAD-2011-110149
69. Burne T.H., Johnston A.N., McGrath J.J., Mackay-Sim A. Swimming behaviour and post-swimming activity in Vitamin D receptor knockout mice. *Brain Res. Bull*. 2006; 69 (1): 74–78. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.10.014
70. Okereke O.I., Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J. Affect. Disord*. 2016; 198: 1–14. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.022
71. Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L., Larson J., Michael Y.L., Millen A.E., Bueche M.N., Salmoirago-Blotcher E., Wassertheil-Smoller S., Brunner R.L., Ockene J.K., Liu S., Manson J.E. Vitamin D supplementation and depression in the women’s health initiative calcium and vitamin D trial. *Am. J. Epidemiol*. 2012; 176 (1): 1–13. doi: 10.1093/aje/kwr482
72. Luo X., Ou R., Dutta R., Tian Y., Xiong H., Shang H. Association between serum vitamin D levels and Parkinson’s Disease: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol*. 2018; 9: 909. doi: 10.3389/fneur.2018.09
73. Luong V.Q.K., Nguyễn T.H.L. Vitamin D and Parkinson’s disease. *J. Neurosci. Res*. 2012; 90 (12): 2227–2236. doi: 10.1002/jnr.23115
74. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr. Rev*. 2009; 67 (8): 481–492. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.2.x
75. Laughlin G.A., Kritz-Silverstein D., Bergstrom J., Reas E.T., Jassal S.K., Barrett-Connor E., McEvoy L.K. Vitamin D insufficiency and cognitive function trajectories in older adults: the rancho bernardo study. *J. Alzheimers Dis*. 2017; 58 (3): 871–883. doi: 10.3233/JAD-161295
76. Buell J.S., Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing «D» ecliptic? *Mol. Aspects Med*. 2008; 29 (6): 415–422. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.001
77. Máčová L., Bičíková M., Ostatníková D., Hill M., Stárka L. Vitamin D neurosteroid and autism. *Physiol. Res*. 2017; 66 (3): 333–340. doi: 10.33549/physiolres.933721
78. Penckofer S., Byrn M., Adams W., Emanuele M.A., Mumby P.I., Kouba J., Wallis D.E. Vitamin D supplementation improves mood in women with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res*. 2017; 2017: 8232863. doi: 10.1155/2017/8232863
79. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulse behavior. *FASEB J*. 2015; 29 (6): 2207–2222. doi: 10.1096/fj.14-268342
80. Al-Amin M., Bradford D., Sullivan R.K.P., Kurniawan N.D., Moon Y., Han S.-H., Zalesky A., Burne T.H.J. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum. Brain Mapp*. 2019; 40 (2): 394–406. doi: 10.1002/hbm.24380
81. Sakuma M., Kitamura K., Endo N., Ikeuchi Y., Yokoseki A., Onodera O., Oinuma T., Sato K., Nakamura K., Narita I. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people. *J. Bone Miner. Metab*. 2019; 37 (2): 368–375. doi:10.1007/s00774-018-0934-z
82. Wang X., Zhang S., Lin F., Chu W., Yue Sh. Elevated Galectin-3 levels in the serum of patients with Alzheimer’s Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Dement*. 2015; 30 (8): 729–732. doi: 10.1177/1533317513495107
83. Gao Q., Fan Y., Mu L.Y., Ma L., Song Z.-Q., Zhang Y.-N. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction. *J. Neurol. Sci*. 2015; 354 (1–2): 27–32. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.031
84. Guo L.H., Alexopoulos P., Perneckzy R. Heart-type fatty acid binding protein and vascular endothelial growth factor: cerebrospinal fluid biomarker candidates for Alzheimer’s disease. *Eur. Arch. Psychiatry*

*Clin. Neurosci.* 2013; 263 (7): 553–560. doi: 10.1007/s00406-013-0405-4

85. Agnello L., Bivona G., Lo Sasso B., Scazzzone C., Bazan V., Bellia C., Ciaccio M. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin. Biochem.* 2017; 0 (13-14): 797–803. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018

86. Zinellu A., Sotgia S., Porcu P., Casu M.A., Bivona G., Chessa R., Deiana L., Carru C. Carotid restenosis is associated with plasma ADMA concentrations in carotid endarterectomy patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 897–901. doi: 10.1515/CCLM.2011.121

87. Agnello L., Bivona G., Novo G., Scazzzone C., Muratore R., Levantino P., Bellia C., Lo Sasso B., Ciaccio M. Heart-type fatty acid binding protein is a sensitive biomarker for early AMI detection in troponin negative patients: a pilot study. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2017; 77 (6): 428–432. doi: 10.1080/00365513.2017.1335880

88. Patel P., Shah J. Role of Vitamin D in amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: a potential therapeutic target? *J. Chem. Neuroanat.* 2017; 85: 36–42. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.06.007

89. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A., Annweiler C., Beauchet O., Chaves P.H., Fried L., Kestenbaum B.R., Kuller L.H., Langa K.M., Lopez O.L., Kos K., Soni M., Llewellyn D.J. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014; 83 (10): 920–928. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755

90. Afzal S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (3): 296–302. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765

91. Buell J.S., Dawson-Hughes B., Scott T.M., Weiner D.E., Dallal G.E., Qui W.Q., Bergethon P., Rosenberg I.H., Folstein M.F., Patz S., Bhadelia R.A., Tucker K.L. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology.* 2010; 74 (1): 18–26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bee7

92. Annweiler C., Llewellyn D.J., Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 33 (3): 659–674. doi: 10.3233/JAD-2012-121432

93. Feart C., Helmer C., Merle B., Herrmann F.R., Annweiler C., Dartigues J.F., Delcourt C., Samieri C. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement.* 2017; 13 (11):1207–1216. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003

94. Licher S., de Bruijn R., Wolters F.J., Zillikens M.C., Ikram M.A., Ikram M.K. Vitamin D and the risk of dementia: the Rotterdam study. *J. Alzheimer Dis.* 2017; 60 (3): 989–997. doi: 10.3233/JAD-170407

95. Olsson E., Byberg L., Karlström B., Cederholm T., Melhus H., Sjögren P., Kilander L. Vitamin

D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 105 (4): 936–943. doi: 10.3945/ajcn.116.141531

96. Karakis I., Pase M.P., Beiser A., Booth S.L., Jacques P.F., Rogers G., DeCarli C., Vasani R.S., Wang T.J., Himali J.J., Annweiler C., Seshadri S. Association of serum Vitamin D with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain aging: the Framingham heart study. *J. Alzheimer Dis.* 2016; 51 (2): 451–461. doi: 10.3233/JAD-150991

97. Przybelski R., Agrawal S., Krueger D., Engelke J.A., Walbrun F., Binkley N. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008; 19 (11): 1621–1628. doi: 10.1007/s00198-008-0619-x

98. Rossom R.C., Espeland M.A., Manson J.E., Dysken M.W., Johnson K.C., Lane D.S., LeBlanc E.S., Lederle F.A., Masaki K.H., Margolis K.L. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012; 60 (12): 2197–2205. doi: 10.1111/jgs.12032

99. Moran C., Palumbo A., Bramham J., Moran A., Rooney B., de Vito G., Egan B. Effects of a six-month multi-ingredient nutrition supplement intervention of omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, resveratrol, and whey protein on cognitive function in older adults: a randomised, double-blind, controlled trial. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2018; 5 (3): 175–183. doi: 10.14283/jpad.2018.11

100. Munoz-Fernandez S.S., Ivanauskas T., Lima Ribeiro S.M. Nutritional strategies in the management of Alzheimer Disease: systematic review with network meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18 (10): 897 e13–897.e30. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.015

101. Annweiler C., Hermann F.R., Fantino B., Brugg B., Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn. Behav. Neurol.* 2012; 25 (3): 121–127. doi: 10.1097/WNN.0b013e31826df647

102. Bonnet A.M., Houeto J.L. Pathophysiology of Parkinson's disease. *Biomed. Pharmacother.* 1999; 53 (3):117–121. doi: 10.1016/S0753-3322(99)80076-6

103. Marsili L., Rizzo G., Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front. Neurol.* 2018; 9: 156. doi: 10.3389/fneur.2018.00156 doi: 10.3389/fneur.2018.00156

104. Annweiler C., Schott A.M., Berrut G., Chauviré V., Le Gall D., Inzitari M., Beauchet O. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology.* 2010; 62 (3): 139–150. doi: 10.1159/000318570

105. Evatt M.L., Delong M.R., Khazai N., Rosen A., Triche S., Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (10): 1348–1352. doi: 10.1001/archneur.65.10.1348



106. Sato Y., Kikuyama M., Ozumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson disease. *Neurology*. 1997; 49 (5): 1273–1278. doi: 10.1212/wnl.49.5.1273
107. Knekt P., Kilkkinen A., Rissanen H., Marniemi J., Sääksjärvi K., Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol*. 2010; 67 (7): 808–811. doi: 10.1001/archneurol.2010.120
108. Ding H., Dhima K., Lockhart K.C., Locascio J.J., Hoising A.N., Duong K., Trisini-Lipsanopoulos A., Hayes M.T., Sohur U.S., Wills A.M., Mollenhauer B., Flaherty A.W., Hung A.Y., Mejia N., Khurana V., Gomperts S.N., Selkoe D.J., Schwarzschild M.A., Schlossmacher M.G., Hyman B.T., Sudarsky L.R., Growdon J.H., Scherzer C.R. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard biomarker study. *Neurology*. 2013. 81 (17): 1531–1537. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a95818
109. Orme R.P., Bhargal M.S., Fricker R.A. Calcitriol imparts neuroprotection in vitro to midbrain dopaminergic neurons by upregulating GDNF expression. *PLoS One*. 2013; 8940: e62040. doi: 10.1371/journal.pone.0062040
110. Cass W.A., Smith M.P., Peters L.E. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann. NY Acad. Sci*. 2014; 1074: 261–271. doi: 10.1196/anal.1369.023
111. Orme R.P., Middleditch C., Waite L., Fricker R.A. The role of vitamin D<sub>3</sub> in the development and neuroprotection of midbrain dopamine neurons. *Vitam. Horm*. 2016; 100: 273–297. doi: 10.1016/bs.vh.2015.10.007
112. Suzuki M., Yoshioka M., Hashimoto M., Murakami M., Noya M., Takahashi D., Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013; 97 (5): 1004–1013. doi: 10.3945/ajcn.112.051664
113. Cui X., Pelekanos M., Liu P.Y., Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W. The Vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*. 2013; 236: 77–87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.035
114. Pugliatti M., Harbo H.F., Holmøy T., Kampman M.T., Myhr K.M., Riise T., Wolfson C. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand. Suppl*. 2008; 188: 34–40. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01029.x
115. Mazdeh M., Seifirad S., Kazemi N., Seifrabie M.A., Dehghan A., Abbasi H. Comparison of vitamin D3 serum levels in new diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med. Iran*. 2013; 51 (5): 289–292.
116. Ascherio A., Munger K.L. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. *Semin. Neurol*. 2016; 36 (2): 103–114. doi: 10.1055/s-0036-1579693
117. Simpson S.Jr., Taylor B., Blizzard L., Ponsonby A.L., Pittas F., Tremlett H., Dwyer T., Gies P., van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2010; 68 (2): 193–203. doi: 10.1002/ana.22043
118. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W., Howard N.S., Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296 (23): 2832–2838. doi: 10.1001/jama.296.23.2832
119. Cortese M., Riise T., Bjørnevik K., Holmøy T., Kampman M.T., Magalhaes S., Pugliatti M., Wolfson C., Myhr K.M. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: the EnvIMS study. *Mult. Scler*. 2015; 21 (14): 1856–1864. doi: 10.1177/1352458515578770
120. Pozuelo-Moyano B., Benito-León J., Mitchell A.J., Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2013; 40 (3): 147–153. doi: 10.1159/000345122
121. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011; 476 (7359): 214–219. doi: 10.1038/nature10251
122. Jia F., Shan L., Wang B., Li H., Miao C., Xu Z., Lin C.P., Saad K. Bench to bedside review: possible role of vitamin D in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*. 2018; 260: 360–365. doi: 10.1016/j.psychres.2017.12.005
123. Meguid N.A., Hashish A.F., Anwar M., Sidhom G. Reduced serum levels of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in Egyptian children with autism. *J. Altern. Complement Med*. 2010; 16 (6): 641–645. doi: 10.1089/acm.2009.0349
124. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9: 201. doi: 10.1186/1742-2094-9-201
125. Neumeyer A.M., Gates A., Ferrone C., Lee H., Misra M. Bone density in peripubertal boys with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord*. 2013; 43 (7): 1623–1629. doi: 10.1007/s10803-012-1709-3
126. Gong Z.L., Luo C.M., Wang L., Shen L., Wei F., Tong R.J., Liu Y. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Chinese children with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2014; 25 (1): 23–27. doi: 10.1097/WNR.0000000000000034
127. Bener A., Khatib A.O., Al-Dabbagh M.M. Is high prevalence of Vitamin D deficiency evidence for autism disorder? In a highly endogamous population. *J. Pediatr. Neurosci*. 2014; 9 (3): 227–233. doi: 10.4103/1817-1745.147574
128. Du L., Shan L., Wang B., Feng J.Y., Xu Z.D., Jia F.Y. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in children with autism spectrum disorders. *Zhongguo Dang*

*Dai Er Ke Za Zhi.* 2015; 17 (1): 68–71. doi: 10.1186/s13052-018-0587-5

129. Fernell E., Barnevik-Olsson M., Bågenholm G., Gillberg C., Gustafsson S., Sääf M. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism. *Acta Paediatr.* 2010; 99 (5): 743–747. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01755.x

130. Adams J.B., Audhya T., McDonough-Means S., Rubin A.R., Quig D., Geis E., Gehn E., Loresto M., Mitchel J., Atwood S., Barnhouse S., Lee W. Nutritional and metabolic status of children with autism vs neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2011; 8 (1): 34. doi: 10.1186/1743-7075-8-34

131. Ugur C., Gurkan C.K. Serum vitamin D and folate levels in children with autism spectrum disorders. *Autism Spectr. Disord.* 2014; 8 (12): 1641–1647. doi: 10.1016/j.rasd.2014.09.002

132. Wang T., Shan L., Du L., Feng J., Xu Z., Staal W.G., Jia F. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2016; 25 (4): 341–350. doi: 10.1007/s00787-015-0786-1

133. Saad K., Abdel-Rahman A.A., Elserogy Y.M., Al-Atram A.A., El-Houfey A.A., Othman H.A., Bjørklund G., Jia F., Urbina M.A., Abo-Elela M.G.M., Ahmad F.A., Abd El-Baseer K.A., Ahmed A.E., Abdel-Salam A.M. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2018; 59 (1): 20–29. doi: 10.1111/jcpp.12652

134. Kokovska E., Fernell E., Billstedt E., Minnis H., Gillberg C. Vitamin D and autism: clinical review. *Res. Dev. Disabil.* 2012; 33 (5): 1541–1550. doi: 10.1016/j.ridd.2012.02.015

135. Patrick R.P., Ames B.N. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014; 28 (6): 2398–2413. doi: 10.1096/fj.13-246546

136. Gominak S.C., Stumpf W.S. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D defi-

ciency. *Med. Hypotheses.* 2012; 79 (2): 132–135. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.031

137. Andersen M.L., Tufik S. Vitamin D as an underlying factor in sleep-related issues. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8 (6): 699. doi: 10.5664/jcsm.2268

138. Mccarty D.E., Reddy A., Keigley Q., Kim P.Y., Marino A.A. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J. Clin. Sleep Med.* 2012; 8: 693–697. doi: 10.5664/jcsm.2266

139. Shahi M.M., Hosseini S.A., Helli B., Haghigzade M.H., Abolfathi M. The effect of vitamin D supplement on quality of sleep in adult people with sleep disorders. *Tehran Univ. Med. J.* 2017; 75: 443–448.

140. Huang W., Shah S., Long Q., Crankshaw A.K., Tangpricha V. Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin d supplementation. *Clin. J. Pain.* 2013; 29: 341–347. doi: 10.1097/AJP.0b013e318255655d

141. Gao Q., Kou T., Zhuang B., Ren Y., Dong X., Wang Q. Association between Vitamin D deficiency and sleep disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018; 10 (10): E1395. doi: 10.3390/nu10101395

142. Eyles D., Trzaskowski M., Vinkhuyzen A., Mattheisen M., Meier S., Gooch H., Anggono V., Cui X., Tan M.C., Burne T.H.J., Jang S.E., Kvaskoff D., Hougaard D.M., Nørgaard-Pedersen B., Cohen A., Agerbo E., Pedersen C.B., Børghlum A.D., Mors O., Sah P., Wray N.R., Mortensen P.B., McGrath J.J. The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 17692. doi: 10.1038/s41598-018-35418-z

143. Graham K.A., Keefe R.S., Lieberman J.A., Calikoglu A.S., Lansing K.M., Perkins D.O. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Interv. Psychiatry.* 2015; 9 (5): 397–405. doi: 10.1111/eip.12122

144. Valipour G., Saneei P., Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (10): 3863–3872. doi: 10.1210/jc.2014-1887

**Информация об авторах:**

**Денис Александрович Новотный**, ORCID: 0000-0002-2311-257X, e-mail: hellpost@yandex.ru  
**Наталья Григорьевна Жукова**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6547-6622, e-mail: znatali@yandex.ru  
**Лариса Павловна Шперлинг**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6799-7613, e-mail: Lima.1963@mail.ru  
**Валентина Александровна Столярова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6966-1323,  
e-mail: walentinasto@gmail.com

**Ирина Александровна Жукова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5679-1698, e-mail: irzhukova@inbox.ru  
**Анна Евгеньевна Агашева**, ORCID: 0000-0001-8807-129X, e-mail: annaagaseva@gmail.com  
**Станислав Викторович Штаймец**, ORCID: 0000-0002-6466-4354, e-mail: steinmetz\_stas@mail.ru  
**Оксана Аркадьевна Дружинина**, ORCID: 0000-0002-5293-330X, e-mail: oxi-novosib@mail.ru

**Information about the authors:**

**Denis A. Novotnyy**, ORCID: 0000-0002-2311-257X, e-mail: hellpost@yandex.ru  
**Natalia G. Zhukova**, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-6547-6622, e-mail: znatali@yandex.ru  
**Larisa P. Shperling**, candidate of medical science ORCID: 0000-0002-6799-7613, e-mail: Lima.1963@mail.ru  
**Valentina A. Stolyarova**, candidate of medical science, ORCID: 0000-0001-6966-1323,  
e-mail: walentinasto@gmail.com  
**Irina A. Zhukova**, candidate of medical science, ORCID: 0000-0001-5679-1698, e-mail: irzhukova@inbox.ru  
**Anna E. Agasheva**, ORCID: 0000-0001-8807-129X, e-mail: annaagaseva@gmail.com  
**Stanislav V. Shtaimets**, ORCID: 0000-0002-6466-4354, e-mail: steinmetz\_stas@mail.ru  
**Oksana A. Druzhinina**, ORCID: 0000-0002-5293-330X, e-mail: oxi-novosib@mail.ru

*Поступила в редакцию 02.06.2020*

*После доработки 12.07.2020*

*Принята к публикации 12.08.2020*

*Received 02.06.2020*

*Revision received 12.07.2020*

*Accepted 12.08.2020*