

## О БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ ВИТАМИНА D

НИИ питания РАМН, Москва

В статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований, посвященные современным представлениям о многочисленных жизненно важных биологических эффектах витамина D для организма человека. Описаны основные механизмы действия эндокринной системы витамина D в виде его гормонально активных форм и рецепторов. Подчеркивается роль других витаминов в физиологическом функционировании этой системы. Представлены современные данные о витаминной обеспеченности детского и взрослого населения России и обсуждаются пути ее оптимизации.

*Ключевые слова:* витамин D, гормонально активные формы витамина D, рецепторы витамина D, витаминная обеспеченность детского и взрослого населения России, комплексная профилактика витаминной недостаточности.

---

Author presents literature data and data of proper study, devoted to current concept of many essential biologic effects of vitamin D in human organism. Basic mechanisms of vitamin D endocrine effects in its active forms and function of its receptors are described. Role of other vitamins in physiological functioning of this system was emphasized. Author presents current data about vitamin provision of children and adult population in Russia and discussed methods of its optimization.

*Key words:* vitamin D, vitamin D forms with hormonal activity, vitamin D receptors, vitamin provision of children and adult population in Russia, complex prophylaxis of vitamin deficiency.

Цель настоящей публикации – привлечь внимание педиатров к некоторым исключительно важным открытиям в области, связанной с изучением биохимических аспектов обмена и механизма действия витамина D, и имеющих самое непосредственное отношение к профилактике и лечению не только различных форм рахита, но и целого ряда других, наиболее распространенных и грозных заболеваний современного человека.

В первую очередь имеется в виду открытие, сделанное 30–35 лет назад, в 80-е годы прошлого столетия, когда два молодых американских исследователя Гектор Де Лука и Антони Норман со своими сотрудниками установили, что необходимым условием успешного осуществления витамином D

его жизненно важных функций в процессах кальцификации скелета является предварительное превращение этого витамина в его гормонально активную форму – 1,25-диоксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) [1–3].

Именно этот диоксианалог витамина D оказался его активной формой, инициирующей работу гена, ответственного за синтез кальций-связывающего белка, осуществляющего доставку и отложение кальция в участках костной матрицы, подвергающихся кальцификации или ремоделированию.

Поскольку по своему механизму действия 1,25-диоксивитамин D оказался классическим гормоном и кардинальным образом отличался от механизма действия большинства других витами-

**Контактная информация:**

*Спиричев Владимир Борисович* – д.б.н., проф. НИИ питания РАМН, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 109240 г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

Тел.: (495) 698-53-39, E-mail: valetok@post.ru

Статья поступила 25.07.11, принята к печати 25.08.11.

Таблица 1

**Физиологические системы и процессы, реагирующие на гормонально активную форму витамина D, и характер вызываемых ими ответов\***

Физиологические системы	Физиологические процессы и влияние на них $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	Нарушения и болезни, связанные с дефицитом витамина D
Гомеостаз кальция	Всасывание кальция в кишечнике, ремоделирование костей скелета	Рахит, остеопороз
Все клетки организма	Регуляция клеточного цикла Торможение клеточной пролиферации	Повышается риск рака простаты, молочной железы, прямой кишки, лейкемии и других видов рака [33–35]
Иммунная система	Стимуляция функции макрофагов и синтеза антимикробных пептидов [30]	Повышенная частота инфекционных заболеваний, в т.ч. туберкулеза, а также аутоиммунных заболеваний, в частности сахарного диабета 1-го типа, рассеянного склероза, псориаза [36, 37]
$\beta$ -клетки поджелудочной железы	Секреция инсулина [31]	Нарушение секреции инсулина, толерантности к глюкозе, сахарный диабет [31]
Сердечно-сосудистая система	Регуляция ренин-ангиотензиновой системы, свертывание крови, фибринолиз, функционирование сердечной мышцы	Высоко-рениновая (почечная) гипертония; повышенный тромбогенез; повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда [38]
Мышечная система	Развитие скелетной мускулатуры	Повышенная частота миопатий
Мозг	Наличие рецептора витамина D и $1\alpha$ -гидроксилазы витамина D в тканях мозга человека [32]	Недостаток витамина D в период внутриутробного развития приводит к нарушениям поведенческих реакций во взрослом состоянии (исследования на мышах); у взрослых и пожилых людей повышает риск болезни Паркинсона [39] и умственной деградации [40]

\*По данным [9].

нов, входящих в состав коферментов различных ферментных систем организма, то это дало основание рассматривать витамин D как прогормон, а образующийся из него  $1,25$ -диоксивитамин D как его гормонально активную форму.

Одновременно это открытие объяснило механизм развития тяжелых костных нарушений при различных заболеваниях почек или их оперативном удалении и обосновало эффективные пути коррекции этих дефектов путем заместительной терапии синтетическим  $1,25$ -диоксивитамин D или его аналогами, широко практикуемой в настоящее время во всем мире [4–7].

Дальнейшим важным этапом в развитии современных представлений об истинной роли и механизме функционирования эндокринной системы витамина D явилось открытие специфического рецептора гормонально активной формы этого витамина (VDR) [8, 9].

Первоначально этот рецептор совместно со связанным с ним  $1,25$ -диоксивитамин D был обнаружен в кишечнике [8], костях [10] и почках [1], где он оказался ответственным за генерацию физиологических ответов со стороны процессов всасывания кальция в кишечнике, его реабсорбции в почках и минерализации костей.

В течение последующих лет было установлено, что эндокринная система, выявляемая по присутствию рецептора витамина D (VDR) и способности специфическим образом реагировать на воздействие  $1,25(\text{OH})_2$  витамина D, функционирует по крайней мере в 38 (!) органах и тканях организма (см. табл. 1). В этих тканях-мишенях VDR функционирует как в клеточных ядрах – в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома, так и в плазматических мембранах в качестве модулятора экспрессии генов и активности целого ряда важнейших физико-химических и биохимических процессов [9].

Действуя через свой рецептор, гормонально активная форма витамина D –  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  может вызывать широкий набор благоприятных биологических эффектов, которые в своей совокупности направлены на поддержание и улучшение здоровья человека.

В табл. 1, заимствованной из последнего обзора, опубликованного A.W. Norman и R. Bouillon [9], представлены основные физиологические системы и процессы, отвечающие на регулирующие (активирующие или тормозящие) воздействия комплекса, образуемого рецептором витамина D и его гормональной формой  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Здесь

же представлены основные нарушения и болезни, обусловленные недостатком этого витамина или дефектами образования и/или рецепции его гормональной формы.

При рассмотрении всех этих данных трудно избавиться от впечатления, что солнце является не только творцом и источником жизни на Земле, но и верховным регулятором, осуществляющим через гормональную систему, продуцируемого им в коже витамина D, постоянный контроль всех жизненно важных биохимических и физиологических процессов в организме человека и других теплокровных животных.

Большинство исследований, заложивших научные основы рассмотренных выше представлений, были опубликованы в 2002–2010 гг.

Представленный в этих публикациях огромный и все возрастающий объем современных научных данных убедительно свидетельствует, что недостаточная обеспеченность витамином D, характерная для основной массы населения умеренных географических широт, не подвергающегося достаточному солнечному облучению, является фактором, существенно повышающим риск не только рахита и остеопороза, но и целого ряда других важнейших заболеваний, осложняющих и укорачивающих жизнь человека: онкологических, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, сахарного диабета и ряда других (см. табл. 1).

Именно этот огромный массив данных, представленных в десятках тысяч публикаций независимых авторов, послужил научной основой практических предложений по широкому использованию витамина D в целях снижения риска и профилактики упомянутых выше грозных заболеваний современного человека – предложений, которые весной и летом 2010 г. послужили предметом широкого обсуждения в рамках как Европейского парламента, так и Сената США.

При этом и в Парламенте Европы и в Сенате США рассматривалось предложение об увеличении рекомендуемой нормы среднесуточного потребления этого витамина с 200–400 МЕ (5–10 мкг) до 2000 МЕ (50 мкг) в день. Рассматривалось – и не было принято – насколько можно понять, до получения убедительных данных об абсолютной безопасности этой дозы при ее регулярном, ежедневном приеме.

Подобная позиция вполне понятна, поскольку всем специалистам в этой области хорошо известно, что витамин D обладает довольно узкой терапевтической шириной и в дозах, превышающих физиологическую потребность, способен вызывать гиперкальциемию и метастатическую кальцификацию жизненно важных органов, таких как сердце и почки.

Еще в 40–50-е годы прошлого века кто-то из видных педиатров того времени говорил, что опытный врач должен уметь провести младенца

«между Сциллой рахита и Харибдой D-гипервитаминоза», и отечественная педиатрия заплатила высокую цену за порочную практику «ударной» профилактики рахита, в соответствии с которой вся суммарная годовая доза витамина D, равная 400 000 (!) МЕ, вводилась новорожденному за один прием.

В этой ситуации, учитывая противоречивость имеющихся данных о допустимых пределах и возможных последствиях увеличения рекомендуемой нормы потребления витамина D, а также отсутствия соответствующих одобрительных решений высших государственно-политических органов Европы и США, нам представляется целесообразным, по крайней мере на данном этапе, подойти к решению проблемы оптимизации обеспеченности витамином D широких масс детского и взрослого населения России, в т.ч. женщин, готовящихся к материнству и кормящих грудью, несколько иным, на наш взгляд, более эффективным и не вызывающим опасений путем.

А именно – попытаться выявить и устранить те нарушения в питании современного жителя России, которые до сих пор служат самым серьезным препятствием как нормальному превращению витамина D в организме человека в его гормонально активную форму, так и реализации этой формой ее рассмотренных выше жизненно важных функций.

В этой связи представляется целесообразным обратиться к результатам исследований, выполненных в 1980–1990 гг. в лаборатории витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН тогдашним старшим научным сотрудником этой лаборатории, а ныне профессором университета штата Южная Дакота (США) И.Н. Сергеевым совместно с его молодыми помощниками – аспирантами из Республики Куба Раулем Фернандесом Регладо и из Северной Кореи Ким Рен Ха.

В этих исследованиях, послуживших основой докторской диссертации И.Н. Сергеева, на обширном экспериментальном материале была убедительно продемонстрирована роль целого ряда витаминов как в биосинтезе гормонально активной формы витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , так и в реализации ее многочисленных и жизненно важных функций [11, 12].

В табл. 2 представлены данные о конкретной роли витаминов С, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, фолиевой кислоты,  $\alpha$ -токоферола и витамина К в процессах биосинтеза и механизмах реализации специфических функций гормонально активной формы этого витамина, т.е.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [11, 13].

Так, **аскорбиновая кислота** необходима для нормального осуществления процессов стероидогенеза, в том числе – синтеза важнейшего предшественника витамина D – холестерина [14, 15].

Коферментные формы **витамина В<sub>2</sub>** (рибофлавина) входят в состав активного центра флавопро-

Таблица 2

**Роль витаминов в процессах биосинтеза и реализации специфических функций гормональных форм витамина D\***

Витамин С	Необходим для нормального осуществления процессов стероидогенеза
Витамин В <sub>2</sub>	В форме ФМН или ФАД входит в активные центры флавопротеиновых монооксигеназ, ответственных за гидроксирование витамина D с образованием его активных оксиформ – 25(OH)D; 1,25(OH) <sub>2</sub> D
Витамин В <sub>6</sub>	В форме ПАЛФ участвует в модификации некоторых белков, в т.ч. рецепторов стероидных гормонов
Витамин РР	В форме НАД(Ф)Н является источником восстановительных эквивалентов при синтезе оксипроизводных витамина D – 25(OH)D; 1,25(OH) <sub>2</sub> D и др.
Фолацин (фолиевая кислота)	Играет важную роль в биосинтезе белков, в т.ч. быстрообновляемых белковых рецепторов активных форм витамина D
Витамин Е (α-токоферолы)	Как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, участвующих в образовании активных оксиформ витамина D – 25(OH)D; 1,25(OH) <sub>2</sub> D и др.
Витамин К	Участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков

\*По данным [11, 13].

теиновых монооксигеназ, осуществляющих гидроксирование витамина D при его превращении в гормонально активную форму 1,25(OH)<sub>2</sub>D [11, 16].

Коферментная форма **витамина В<sub>6</sub>** – пиридоксальфосфат играет важную роль в модификации структуры белков-рецепторов стероидных гормонов, в том числе рецепторов гормонально активной формы витамина D [6, 11].

Никотинамидные коферменты (производные никотинамида – **витамина РР**) необходимы в качестве источника восстановительных эквивалентов в упомянутых выше процессах гидроксирования витамина D с образованием 1,25(OH)<sub>2</sub> витамина D [11].

**Фолиевая кислота** необходима для поддержания пролиферативной способности клеток, в том числе клеток костной ткани в процессах ее роста и обновления [11].

**Витамин Е** как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, в том числе участвующих в синтезе гормонально активной формы витамина D [11, 17].

**Витамин К** участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков, в

том числе кальцийсвязывающего белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально активная форма витамина D [18–22].

Табл. 3 отражает результаты экспериментальных исследований И.Н. Сергеева и его помощников, демонстрирующие конкретный характер и глубину специфических нарушений синтеза и механизма действия 1,25(OH)<sub>2</sub>D при недостаточной обеспеченности организма каждым из упомянутых выше витаминов.

Эти данные о конкретной роли вышеперечисленных витаминов в образовании и реализации жизненно важных функций гормонально активной формы витамина D целесообразно сопоставить с результатами массовых исследований обеспеченности витаминами обширных групп детского и взрослого населения нашей страны, в т.ч. женщин детородного возраста и готовящихся к материнству, выполненных Институтом питания РАМН при активной поддержке органов здравоохранения и Санэпиднадзора как в 90-е годы прошлого века, так и за последние 5–7 лет [23, 24] с использованием наиболее надежных современных методов и критериев, основанных на прямом аналитическом определении концентрации витаминов и

Таблица 3

**Нарушения биосинтеза и функций гормонально активных форм витамина D при недостаточной обеспеченности организма другими витаминами\***

Дефицит витамина	Концентрация 25(OH)D в крови	Активность 1(OH) гидроксилазы 25(OH)D в печени	Концентрация 1,25(OH) <sub>2</sub> D в крови	Концентрация занятых рецепторов 1,25(OH) <sub>2</sub> D в почках
С	↓	↓↓	↓	↓↓
В <sub>2</sub>	↓	–	–	–
Фолиевая кислота	–	↓	–	↓↓
Е	–	↓↓	↓	–
В <sub>6</sub>	–	↓↓	↓	↑↑
К	–	–	–	↓

\*По данным [11–13].

активности соответствующих витаминзависимых ферментов в биологических жидкостях организма (кровь, моча) [25].

Результаты этих обследований однозначно свидетельствуют о недостаточном потреблении витаминов, дефицит которых является наиболее распространенным и одновременно наиболее опасным отклонением питания от рациональных, физиологически обоснованных норм.

Особенно неблагоприятна ситуация с витаминами С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислотой, β-каротином и другими каротиноидами, недостаток которых выявляется у 40–80% детского и взрослого населения Российской Федерации [26–28].

При обследовании в марте–апреле 2001 г. школьников г. Москвы недостаток витамина С (по его уровню в крови) был обнаружен у 38%, В<sub>2</sub> – у 79%, В<sub>6</sub> – у 64%, Е – у 22%, β-каротина – у 84% детей.

При аналогичном обследовании учащихся первых четырех классов в г. Санкт-Петербурге в феврале 2006 г. недостаток витаминов С и В<sub>1</sub> имел место у 50%, В<sub>2</sub> – у 30% обследуемых. Только 10% детей были достаточно хорошо обеспечены всеми тремя исследованными витаминами. У половины обследованных имел место сочетанный недостаток двух или чаще трех витаминов одновременно.

При обследовании в сентябре 2010 г. детей 11–17 лет, занимающихся плаванием и находившихся под наблюдением в отделении питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН, уровень витамина Е в крови не достигал нормы у 30,8% детей, витамина В<sub>2</sub> – у 53,8%, β-каротина – у 79,5%. Сочетанный недостаток 2–4 витаминов имел место у 73,9% мальчиков и 56,2% девочек. Только одна девочка из 39 обследованных детей была полностью обеспечена всеми упомянутыми выше витаминами.

Обобщение этих и других многочисленных данных, базирующихся на результатах клинико-биохимических исследований представительных групп детей и взрослых в различных регионах

страны, позволяет следующим образом охарактеризовать ситуацию с обеспеченностью витаминами детского и взрослого населения нашей страны, в т.ч. женщин детородного возраста и готовящихся к материнству:

1) выявляемый дефицит затрагивает не один какой-то витамин, а имеет характер сочетанной недостаточности витаминов С, группы В и каротина, т.е. является полигиповитаминозом;

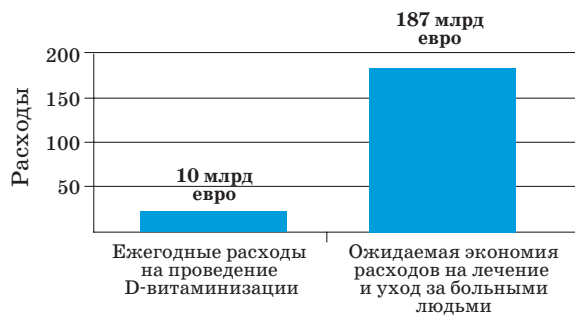
2) дефицит витаминов обнаруживается не только весной, но и в летне-осенний, наиболее, казалось бы, благоприятный период года и таким образом является постоянно действующим неблагоприятным фактором.

Не останавливаясь более детально на причинах и последствиях этих массовых полигиповитаминозных состояний у населения экономически развитых стран и эффективных методах их коррекции и профилактики, что является предметом других наших публикаций [29], мы хотели бы в данном контексте подчеркнуть, что *необходимым условием успешного осуществления витамином D всех его рассмотренных выше и исключительно важных для здоровья человека функций является полноценное обеспечение организма человека всеми витаминами, необходимыми для образования гормонально активной формы витамина D и успешного осуществления контролируемых ею многочисленных физиологических процессов.*

Учитывая широкое распространение полигиповитаминозных состояний, в т.ч. у женщин, готовящихся к материнству, беременных и кормящих, есть все основания предполагать, что *причиной недостаточной эффективности витамина D в профилактике и лечении различных форм и проявлений рахита может служить не недостаточность используемой дозы этого витамина, а нехватка целого ряда других витаминов, столь необходимых для образования гормонально активной формы витамина D и успешного осуществления ее многообразных функций в организме матери и ребенка* (см. табл. 2).

Именно это многообразие функций гормонально активной формы витамина D и ее зависимость от обеспеченности организма матери и ребенка каждым из других 12 витаминов создает основу для того многообразия различных нарушений и их всевозможных сочетаний, не укладывающихся в картину классического рахита и требующих для своей коррекции, а тем более профилактики, полного обеспечения организма матери и будущего ребенка всеми необходимыми витаминами и минеральными веществами в количествах, соответствующих рекомендуемым физиологическим нормам их потребления [29].

И отсюда непреложный вывод: *ни профилактика, ни тем более лечение рахита, в т.ч. его различных форм и проявлений, не могут сводиться*



**Рисунок.** Планируемые ежегодные расходы на всеобщую D-витаминацию населения Европы и ожидаемая экономия от снижения заболеваемости и расходов на лечение и уход за больными людьми.

только к назначению витамина D, тем более в дозах, существенно превышающих физиологическую потребность, а должны носить комплексный характер, включать, наряду с витамином D, все остальные 12 витаминов, необходимых для нормального развития здорового организ-

ма и реализации всех других жизненно важных функций витамина D.

Определить конкретные дозы и сроки такой комплексной профилактики и лечения различных форм рахита – почетная задача отечественных педиатров, с которой они, несомненно, блестяще справятся.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Christakos S, Norman AW.* Studies on the mode of action of calciferol. XVIII. Evidence for a specific high affinity binding protein for  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chick kidney and pancreas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979; 89: 56–63.
2. *De Luca HF.* Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system. *J. Steroid Biochem.* 1979; 11: 35–52.
3. *Norman AW.* Vitamin D: the calcium homeostatic steroid hormone. New York: Academic Press, 1979.
4. *Спиричев В.Б.* Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. *Вопр. питания.* 2003; 1: 34–43.
5. *Спиричев В.Б., Конь И.Я.* Биологическая роль жирорастворимых витаминов. *Итоги науки и техники. Физиология человека и животных.* М., 1989; 37: 227 с.
6. *Norman AW.* From vitamin D to hormone D. Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 491–499.
7. *Norman AW, Henry HL.* Vitamin D. In: *Handbook of vitamins.* Eds. Zemplem J., Rucker R.B. et al. 4<sup>th</sup> ed. CRC Press, 2008; 41–109.
8. *Haussler MR, Norman AW.* Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1969; 62: 155–162.
9. *Norman AW, Bouillon R.* Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp. Biol. Med.* 2010; 235 (9): 1034–1045.
10. *Walters MR, Rosen DM, Norman AW, Luben RA.*  $1,25$ -dihydroxyvitamin D receptors in an established bone cell line: correlation with biochemical responses. *J. Biol. Chem.* 1982; 257: 7481–7484.
11. *Сергеев И.Н.* Обмен, рецепция и применение активных метаболитов витамина D: Автореф. дисс... канд. биол. наук. М., 1991.
12. *Spirichev VB, Sergeev IN.* Vitamin D: Experimental Researchs and Its Practical Application. Karger, Basel: *Wld. Rev. Nutr. Diet.* 1988; 56: 173–216.
13. *Сергеев И.Н.* Обмен и рецепция витамина D. *Вопр. мед. химии.* 1989; 1: 2–12.
14. *Сергеев И.Н., Арханчев Ю.П., Ким Рен Ха и др.* Влияние аскорбиновой кислоты на обмен  $25$ -оксивитамина D<sub>3</sub> в почках и рецепцию  $1,25$ -диоксивитамина D<sub>3</sub> в слизистой оболочке тонкого кишечника у морских свинок. *Биохимия.* 1987; 52 (11): 1867–1874.
15. *Levine M.* New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 892–896.
16. *Сергеев И.Н., Ким Рен Ха, Арханчев Ю.П. и др.* Обмен  $25$ -оксивитамина D<sub>3</sub> в почках и ядерные рецепторы  $1,25$ -диоксивитамина D<sub>3</sub> в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс при недостаточности витамина B<sub>2</sub>. *Вопр. мед. химии.* 1987; 6: 96–103.
17. *Сергеев И.Н., Ким Рен Ха, Блажевич Н.В., Спиричев В.Б.* Влияние недостаточности витаминов D и E на обмен кальция и костную ткань у крыс. *Вопр. питания.* 1987; 1: 39–43.
18. *Сергеев И.Н., Спиричев В.Б.* Роль витамина K во взаимодействии рецепторов  $1,25$ -дигидроксивитамина D<sub>3</sub> с ДНК. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 1988; 12: 695–698.
19. *Сергеев И.Н., Спиричев В.Б.* Являются ли рецепторы  $1,25$ -дигидроксивитамина D<sub>3</sub> витамин K-зависимыми? *Биохимия.* 1989; 58 (10): 1623–1629.
20. *Сокольников А.А., Коденцова В.М., Сергеев И.Н. и др.* Обмен кальция при недостаточности витаминов D и K. *Вопр. питания.* 1989; 1: 56–60.
21. *Olson RE.* The function and metabolism of vitamin K. *Ann. Rev. Nutr.* 1984; 4: 281–337.
22. *Suttie JW.* Vitamin K-dependent carboxylation of glutamyl residues in proteins. *Biofactors.* 1988; 1: 55–60.
23. *Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., Исаева В.А.* Обеспеченность витамином A и каротиноидами взрослого и детского населения различных регионов СНГ. *Вопр. питания.* 1995; 5: 3–8.
24. *Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., Исаева В.А. и др.* Обеспеченность витаминами взрослого населения Российской Федерации и ее изменение в период 1983–1993 гг. Сообщение 1. Витамины C, E, A и каротин. *Вопр. питания.* 1995; 4: 5–12.
25. *Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., Исаева В.А. и др.* Обеспеченность витаминами взрослого населения Российской Федерации и ее изменение в период 1983–1993 гг. Сообщение 2. Витамины группы B. *Вопр. питания.* 1995; 6: 3–8.
26. *Спиричев В.Б.* Витаминная обеспеченность учащихся школьного возраста и пути ее оптимизации. *Вопр. питания.* 1992; 3: 6–14.
27. *Спиричев В.Б.* Обеспеченность витаминами детей в России. *Вопр. питания.* 1996; 5: 45–53.
28. *Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М.* Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. Новосибирск: Сибир. Университетское изд-во, 2004: 547 с.
29. *Спиричев В.Б.* Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1. Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции. *Вопр. питания.* 2010; 5: 4–14.
30. *Wang TT, Nestel FP, et al.*  $1,25$ -dihydroxyvitamin D in a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.* 2007; 173: 2909–2912.
31. *Zeitl U, Weber K, et al.* Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003; 17: 509–511.
32. *Eyles DW, Smith S, et al.* Distribution of the vitamin D receptor and  $1\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2005; 29: 21–30.
33. *Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC.* A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 203–210.
34. *Grant WB.* Lower vitamin D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. *J. Natl. Med. Assoc.* 2006; 98: 357–364.
35. *Kricker A, Armstrong B.* Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92: 132–139.
36. *Mathieu C, Badenhoop K.* Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16: 261–266.
37. *Van Etten, Mathieu C.* Immunoregulation by  $1,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97: 93–101.
38. *Maia S, Sullivan I, et al.* Hypocalcemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable cause of life threatening infant heart failure. *Heart.* 2007; 9: 581–584.
39. *Knekt P, Kilkinen A, et al.* Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67 (7): 808–811.
40. *Lewellin DJ, Lang IA, et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (13): 1135–1141.