

УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

Ачба Р. Р., Боева В. И., Кокорина О. В., Дворянчиков В. В.

Кафедра оториноларингологии, ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, ул. Ак. Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для корреспонденции: Кокорина Оксана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры оториноларингологии, e-mail: oxana.kokorina@mail.ru.

For correspondence: Kokorina Oksana V., DM, research associate of the ENT department, e-mail: oxana.kokorina@mail.ru

Information about authors:

Achba R. R., <http://orcid.org/0000-0001-9880-3300>

Bueva V. I., <http://orcid.org/0000-0002-3206-6026>

Kokorina O. V., <http://orcid.org/0000-0002-3080-6756>

Dvorjanchikov V. V., <http://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

РЕЗЮМЕ

Снижение содержания витамина D в организме человека – актуальная проблема современной медицины. Недостаточность и дефицит этого витамина определяется при патологии различных органов и систем.

В осенне-зимний период проведено обследование 44 человек, из них 25 мужчин и 19 женщин, от 25 до 65 лет, с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС). Была проведена оценка уровня общего витамина D – (25OH)D в сыворотке крови. Оптимальной концентрацией считался уровень 75 – 250 нмоль/л (30 – 100 нг/мл), недостаточностью – от 50 до 75 нмоль/л (от 20 до 30 нг/мл), дефицитом – менее 50 нмоль/л (менее 20 нг/мл).

По результатам исследования у пациентов с ХПРС недостаточность витамина D была выявлена у 34 % пациентов, дефицит у 36 %, нормальное содержание – в 30 % случаев. Достоверно значимых различий по гендерному признаку не установлено. Нормальный уровень витамина D в сыворотке крови был выявлен у 32 % женщин и у 28 % мужчин и составил 82,65 (77,68 – 86,1) нмоль/л и 90,4 (86,39 – 95,95) нмоль/л соответственно. Недостаток выявлен у 31 % женщин – 58,95 (54,39 – 63,98) нмоль /л, у 36 % мужчин – 58,5 (55,35 – 65,55) нмоль /л. Дефицит определялся у 37 % женщин – 42,6 нмоль /л (35,25 – 46,84), у 28 % мужчин – 34,55 (24,78 – 42,06) нмоль /л.

В связи с установленной недостаточностью и дефицитом содержания общего уровня витамина D у большинства пациентов при ХПРС (70 %) целесообразно не только проведение скринингового исследования уровня витамина D в сыворотке крови, но и дальнейшая его медикаментозная коррекция в периоперационном периоде. Ассоциация снижения уровня общего витамина D и ХПРС требует дальнейшего более длительного исследования и обсуждения для выработки оптимального алгоритма ведения пациентов.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, недостаточность витамина D, дефицит витамина D, витамин D, общий уровень витамина D.

THE BLOOD LEVEL VITAMIN D IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Achba R. R., Bueva V. I., Kokorina O. V., Dvorjanchikov V. V.

ENT-Department, Military medical Academy of S.M.Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

SUMMARY

The challenging issue of modern medicine is a decreasing level of vitamin D in human population. Sufficiency and deficiency of vitamin D are detected in different conditions and disorders. There was measured the blood level of 25(OH)D in the group of 44 patients with diagnosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: 25 men, 19 women, the age of 25 – 65 y.o. in the period of the October 2016 to the February 2017. An effective concentration of the level 25(OH)D is the level 75 – 250 nmol/l (30 – 1 ngr/ml); the sufficiency – 50 – 75 nmol/l (20 – 3 ng/ml); the deficiency – less than 50 nmol/l (lower 20 ng/ml).

As a result, it was found out the vitamin D sufficiency - in 34% of patients, and the deficiency of vitamin D was in 36% and the normal level – in 30% of patients. It was not identified statistically significant difference in gender ratio. The normal blood level of vitamin D was detected among 32% of women and 28% of men, which was equal to 82,65 (77,68 – 86,1) nmol/l and 90,4 (86,39 – 95,95) nmol/l respectively.

The insufficiency was detected in 31 % of women – 58,95 (54,39 – 63,98) nmol/l; in 36% of men – 58,5 (55,35 – 65,55) nmol/l. The deficiency was found our in 37% of women – 42,6 нпmol/l (35,25 – 46,84); in 28 % of men in 34,55 (24,78 – 42,06) nmol/l respectively.

Taking into account these data – the majority of patients had the insufficiency/deficiency of vitamin D it is reasonable to make the vitamin D screening procedure in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps as well as its administration in postsurgery.

A connection between the common level of vitamin D and the chronic rhinosinusitis with nasal polyps

is evident and is presented in decreasing of its blood level. It is required long-term studies to generate recommendations in future.

Key words: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, vitamin D (25(OH)D, a blood level of vitamin D, deficiency, vitamin D insufficiency.

Одной из актуальных проблем современной медицины является снижение содержания витамина D в организме человека. Недостаточность и дефицит этого витамина определяется в крови при патологии различных органов и систем: дыхательной (бронхиальная астма, рецидивирующие респираторные вирусные инфекции), сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, атеросклероз), желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), иммунной системы (рассеянный склероз, ревматоидный артрит), эндокринной (сахарный диабет, остеопороз); также при различных злокачественных новообразованиях (рак молочной железы, рак прямой кишки, рак простаты [1, 2, 3].

Само понятие «витамин D» является собирательным и включает в себя группу 6 стероидов (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 и D_6). Впервые «витамином D» был назван фактор, полученный Элмером Макколумом в 1922 г. из печени трески [4]. Хотя в 1903 г. Нильс Руберг Финсен стал лауреатом Нобелевской премии за внедрение фототерапии для профилактики и лечения рахита. Позднее было установлено, что предшественник витамина D_3 (7-дегидрохолестерин) образуется в коже и печени человека [5]. В 1966 г. в организме человека были выявлены 25-гидроксихолекальциферол и 1,25 дигидроксихолекальциферол, обладающие высокой биологической активностью. В 1997 г. под руководством М. Holick получен 1,25-дигидрокси витамин D_3 , являющийся метаболитом витамина D_3 [6]. Наиболее изучены холекальциферол- D_3 и эргокальциферол- D_2 [7].

Холекальциферол (D_3) в малом количестве поступает в организм человека из пищи (рыбий жир, сливочное масло и т.д. (7-дигидрохолестерол)), большая часть образуется в коже человека и животных из 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетовых В-лучей солнечного света (УФ-В) с длиной волны от 290 до 315 нм. Эргокальциферол (D_2) поступает только с пищей растительного происхождения (дрожжи, хлеб, некоторые овощи (эргостерол)) [8]. Витамины D_3 и D_2 биологически неактивны. Процесс биотрансформации этих веществ происходит в печени и почках: в результате химического превращения в организме (два процесса гидроксирования) образуется активная форма D-витамина. Первый происходит преимущественно в печени и превращает витамин D_3 в 25-гидрокси витамин (кальцидол). Второе гидроксирование происходит в почках с участием фермента CYP27B1-альфа-гидроксилазы, и его результатом является синтез биологически актив-

ного 1,25-дигидрокси витамина D (кальцитриола) [4]. Ограничению образования активной формы витамина способствует стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную, водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью [4].

Витамин D, из-за выявленных его биологических эффектов (способности генерировать и модулировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов), относят сегодня к группе стероидных гормонов, и основными функциями его являются обеспечение кальций-фосфорного обмена, антипролиферативное, противовоспалительное, иммуностимулирующее действие [7, 9, 10].

Различные органы и ткани имеют клеточные специфические рецепторы (Vitamin D Receptors, или VDR) к активной форме витамина D (1,25(OH) $_2$ D, или кальцитриолу), отвечающие за контроль экспрессии генов, кодирующих белки, регулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы [4, 11]. VDR относится к семейству ядерных рецепторов, необходимых для реализации действия стероидных гормонов (включая тестостерон, эстрадиол, кортизол, альдостерон). Содружественным VDR-рецептору является ретиноидный X-рецептор (RXR) — ядерный рецептор к витамину А. Активная форма витамина D [1,25(OH) $_2$ D] связывается с образованным комплексом рецепторов VDR-RXR, запускает механизм транскрипции с последующей трансляцией соответствующих белковых молекул, и, в итоге, регулирует метаболические процессы в клетках и тканях [4]. При исследовании рецепторов к витамину D в слизистой оболочке носа выявлено увеличение их количества у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) [12]. Несмотря на актуальность данного вопроса, ассоциация уровня общего витамина D и хронического полипозного риносинусита до сих пор остается малоизученной.

Целью работы являлось исследование уровня общего витамина 25(OH)D в крови у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом для его дальнейшей медикаментозной коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования были включены 44 человека, из них 25 мужчин и 19 женщин среднего возраста – от 25 до 65 лет. Критериями включения являлись: постоянное проживание в г. Санкт-

2017, том 20, №3

Петербурге, установление диагноза полипозного риносинусита (на основании данных компьютерной томографии (КТ), эндоскопической картины и гистологического исследования). Критериями исключения были: прием препаратов витамина D, беременность, предшествующее исследованию пребывание в регионах с повышенной инсоляцией более 14 суток в течение 3 месяцев, проживание менее пяти лет в Санкт-Петербурге.

Была проведена оценка уровня общего витамина D – (25ОН)D в сыворотке крови, поскольку этот показатель наиболее точно отражает запасы витамина D в организме человека и имеет продолжительный период полураспада в крови – 15 дней. За оптимальную концентрацию было принято 75 – 250 нмоль/л (30 – 100 нг/мл), недостаточность – от 50 до 75 нмоль/л (от 20 до 30 нг/мл), дефицит – менее 50 нмоль/л (менее 20 нг/мл) [13].

Забор крови для исследования уровня (25ОН)D был проведен в период с октября 2016 г. по февраль 2017 г. Лабораторные исследования были выполнены на анализаторе «CobasE 411 Analyzer» фирмы Roche иммунохемилюминесцентным методом.

Полученные данные были обработаны с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и методов описательной статистики; при сравнении показателей в группах был применен U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

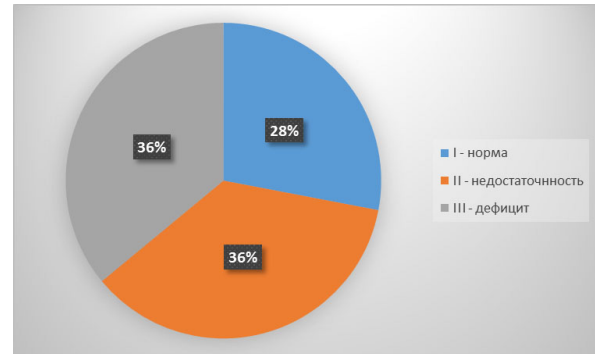
Полученные результаты позволили разделить всех пациентов на три группы. Пациенты с нормальным уровнем витамина D составили первую группу (I) – 30 % (13 человек). Пациенты с недостаточностью витамина D вторую группу (II) – 34 % (15 человек). В третью группу (III) были включены пациенты с дефицитом витамина D – 36 % (16 человек) (рис.1).



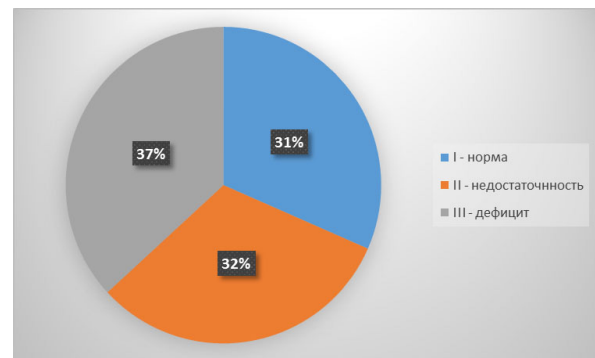
Рис.1. Содержание общего витамина D у пациентов с ХПРС

Нормальный уровень витамина D в сыворотке крови был выявлен у 32 % женщин и у 28 % мужчин, составил он 82,65 (77,68 – 86,1) нмоль /л и 90,4

(86,39 – 95,95) нмоль /л соответственно. Недостаток выявлен у 31 % женщин – 58,95 (54,39 – 63,98) нмоль /л, у 36 % мужчин – 58,5 (55,35 – 65,55) нмоль /л. Дефицит определялся у 37 % женщин – 42,6 нмоль /л (35,25 – 46,84), у 28 % мужчин 34,55 (24,78 – 42,06) нмоль /л (рис. 2). Достоверно значимых различий по гендерному признаку не установлено, при $p < 0,05$.



а



б

Рис. 2. Встречаемость недостаточности и дефицита витамина D: а – у мужчин; б – у женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимыми факторами, влияющими на количество витамина D в организме, являются географическая широта (выше 35°) и высота местности над уровнем моря, загрязненность воздуха, облачность, содержание меланина в коже, возраст [6]. Чем выше местность над уровнем моря и чем ближе к экватору, тем больше солнечных лучей способна получить кожа, тем темнее кожа, тем меньше в ней образуется витамина D.

Недостаточность витамина D имеет широкое распространение во всем мире [1, 4, 14]. Выраженный дефицит витамина D часто определяется не только у жителей европейских стран и Северной Америки (располагаются в северных широтах): в Бельгии – 98 %, Великобритании – 35 %, в Канаде – 39 %. В странах, расположенных ближе к экватору Ближнего Востока, Южной Азии, Африки также отмечается дефицит витамина D: среди жителей

Афганистана – 73 %, Ирана – 36 % [1]. Высокая частота недостаточности витамина определена при исследовании женщин старшего возраста в Японии и Южной Кореи – 90 %, в Таиланде и Малайзии – 50 %, в США – 75 %, в России – 74 – 83,2 % [14]. Недостаточность уровня витамина D характерна для всех возрастных групп во многих странах мира, и в Российской Федерации в том числе.

Жители Санкт-Петербурга регулярно испытывают дефицит инсоляции и находятся в группе риска по развитию недостаточности и дефицита витамина D: проживание в северных широтах, низкая облачность, около 70 солнечных дней в году, загрязненность городского воздуха.

В обследованной нами группе снижение уровня витамина D ниже нормы наблюдалось у 70 % пациентов (рис. 1). По данным Кароновой Т.Л. и Гринёвой Е.Н. (2012 г.) жители Северо-Западного региона испытывают недостаток и дефицит витамина D еще чаще – 83 % жителей [15]. При этом значимых гендерных различий в исследуемых группах не выявлено.

Многие исследователи отмечают связь снижения уровня витамина D и частых инфекционных заболеваний дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и т.д., что обусловлено нарушениями иммунитета [16-18].

Установленные ассоциации остеопороза и дефицита витамина D в организме человека [5, 19, 20] имеют свое важное значение при проведении эндоскопической ринохирургии у больных с ХПРС: выраженное истончение (хрупкость) и ремоделирование костных стенок могут стать причинами ликвореи (как во время операции, так и в послеоперационном периоде). Информация о наличии у пациента с ХПРС недостаточности или дефицита общего витамина D должна вызвать настороженность хирурга на этапе планирования операции и способствовать выбору оптимального метода вмешательства, и, следовательно, снижать риски развития осложнений. С этой точки зрения вполне целесообразно проводить исследование уровня общего витамина D в сыворотке крови у пациентов с ХПРС и при необходимости назначать медикаментозную коррекцию для снижения активности воспалительного процесса и частоты рецидивирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит и недостаток витамина D у жителей нашего региона – социально значимая проблема, которая не должна оставаться без внимания оториноларингологов. В связи с установленной недостаточностью и дефицитом содержания общего уровня витамина D у большинства пациентов

при ХПРС, исследование уровня этого витамина в организме должно проводиться как дополнение к стандартному протоколу предоперационного обследования для выполнения медикаментозной коррекции в периоперационном периоде.

Вопрос об ассоциации снижения уровня общего витамина D и ХПРС требует более длительного наблюдения за пациентами этой группы, проведения дальнейшего исследования и обсуждения для выработки оптимального алгоритма ведения пациентов.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;10(144):138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
2. Harris D. M., Go V. L. W. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr.* 2004;134(12):3463–3471.
3. Nagpal S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr.Rev.* 2005;26(5):662–687.
4. Калинин С. Ю., Жиленко М. И., Гусакова Д. А., Раен Тюзиков, Мсхалая Г. Ж., Саблин К. С., Дымова А. В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин *Проблемы репродукции.* 2016;22(4):28-36. doi:10.17116/repro201622428-36
5. Thandrayen K., Pettifor J. M. Maternal Vitamin D Status: Implications for the Development of Infantile Nutritional Rickets. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010;39(2):303-320. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.006
6. Holick M. F., Chen T. C., Lu Z., Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007;22(S2):V28-33. doi: 10.1359/jbmr.07s211
7. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009;7:58-63. doi: 10.1007/s11914-009-0011-6
8. McDonnell S. L., et al. Quantifying the food sources of basal vitamin d input. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;10(144):149-151. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.017
9. McCarthy D., Duggan P., O'Brien. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1073–1083. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02446.x
10. Holick M. F., MacLaughlin J. A., Clark M. B., et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980;210(4466):203–205. doi: 10.1126/science.6251551

11. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut.* 2012;1: 17-26 doi: 10.4103/2278-019x.94632
12. Erdag O., Turan M., Ucler R., Berkoz M., Garca M. F., Bozan N., Kiroglu A. F., Cankaya H. Is Nasal Polyposis Related to Level of Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Expression? *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2016;22:4636-4643. doi:10.12659/MSM.898410
13. Yawn J., et al. Vitamin D for the treatment of respiratory diseases: Is it the end or just the beginning? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015;148:326–337. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.017
14. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;4:60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84
15. Каронова Т. Л., Гринева Е. Н., Михеева Е. П., Беляева О. Д., Красильникова Е. И., Никитина И. Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2012;58(6):19–23.
16. Rodney J. Schlosser, Zachary M. Soler, Gregg W. Schmedes, Kristina Storck, Jennifer K. Mulligan. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2014;3:196-99. doi: 10.1002/alr.21274
17. Пигарова Е. А., Плещева А. В., Дзеранова Л. К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015;36(1):62–66.
18. Mulligan J. K., Bleier B. S., O'Connell B., Mulligan R. M., Wagner C., Schlosser R. J. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Immunology.* 2011;164:312–320. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04325.x
19. Судаков Д. С., Зазерская И. Е. Особенности костного обмена при беременности и лактации. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010;59(1):57-65.
20. Каронова Т. Л. Показатели минеральной плотности костной ткани и уровень 25-гидроксивитамина D сыворотки крови у женщин репродуктивного возраста. *Остеопороз и остеопатии.* 2011;3:11-13.
21. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014;10(144):138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
22. Harris D. M., Go V. L. W. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr.* 2004;134(12):3463–3471.
23. Nagpal S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr.Rev.* 2005;26(5):662–687.
24. Kalinchenko S. Yu., Zhilenko M. I., Gusakova D. A., Tjuzikov I. A., Mshalaja G. Zh., Sablin K. S., Dymova A. V. Vitamin D and reproductive health of women. *Problemy reproduksii.* 2016;22(4):28-36. (In Russ). doi:10.17116/repro201622428-36
25. Thandrayen K., Pettifor J. M. Maternal Vitamin D Status: Implications for the Development of Infantile Nutritional Rickets. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010;39(2):303-320. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.006
26. Holick M. F., Chen T. C., Lu Z., Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* 2007;22(S2):V28-33. doi: 10.1359/jbmr.07s211
27. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009;7:58-63. doi: 10.1007/s11914-009-0011-6
28. McDonnell S. L., et al. Quantifying the food sources of basal vitamin d input. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014;10(144):149-151. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.017
29. McCarthy D., Duggan P., O'Brien. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1073–1083. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02446.x
30. Holick M. F., MacLaughlin J. A., Clark M. B., et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980;210(4466):203–205. doi: 10.1126/science.6251551
31. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut.* 2012;1:17-26. doi: 10.4103/2278-019x.94632
32. Erdag O., Turan M., Ucler R., Berkoz M., Garca M. F., Bozan N., Kiroglu A. F., Cankaya H. Is Nasal Polyposis Related to Level of Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Expression? *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2016;22:4636-4643. doi:10.12659/MSM.898410
33. Yawn J., et al. Vitamin D for the treatment of respiratory diseases: Is it the end or just the beginning? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015;148:326–337. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.017
34. Пигарова Е. А., Rozhinskaya L. Ya., Belaya J. E., Dzeranova L. K., Karonova T. L., Ilyin A. V., Melnichenko G. A., Dedov I. I. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis,

REFERENCES

1. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J.*

treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemi Endocrinologii*. 2016;4:60-84. (In Russ). doi: 10.14341/probl201662460-84

15. Karonova T. L., Grineva E. N., Mikheeva E. P., Belyaeva O. D., Krasil'nikova E. I., Nikitina I. L. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problemi Endocrinologii*. 2012;58(6):19-23. (In Russ).

16. Rodney J. Schlosser, Zachary M. Soler, Gregg W. Schmedes, Kristina Storck, Jennifer K. Mulligan. Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;3:196-99. doi: 10.1002/alr.21274

17. Pigarova E. A., Pleshchev A. V., Dzeranova L. K.

Influence of vitamin D on the immune system. *Immunologiya*. 2015;36(1):62-66. (In Russ).

18. Mulligan J. K., Bleier B. S., O'Connell B., Mulligan R. M., Wagner C., Schlosser R. J. Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 164:312-320. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04325.x

19. Sudakov D. S., Zazerskaya I. E. Bone turnover peculiarities in pregnancy and lactation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2010;59(1):57-65. (In Russ).

20. Karonova T. L. Indicators of bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level in women of reproductive age. *Osteoporoz i osteopatii*. 2011;3:11-13. (In Russ).