

Е.В. Ших<sup>1</sup>, А.А. Махова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

## Эссенциальная триада витаминов — А, С и D — для детей первого года жизни

### Контактная информация:

Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-19-91, e-mail: chih@mail.ru

Статья поступила: 14.06.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Для становления иммунитета, гармоничного физического и нервно-психического развития, профилактики рахита целесообразной является дотация эссенциальной триады витаминов — А, С и D — в базовых дозировках в составе витаминно-минерального комплекса. Дозировка компонентов на уровне физиологической суточной потребности в базовых витаминных комплексах, предназначенных для приема в грудном возрасте, является основой безопасного сочетания саплиментации кормящей матери и фортификации продуктов питания, применяемых для прикорма детей первого года жизни. В случае необходимости, в том числе недоношенным детям, на фоне применения базового комплекса витаминов А, С и D возможна дополнительная дотация других необходимых микронутриентов, в частности витамина D до дозировки 1000 МЕ, в зависимости от вида вскармливания, приема матерью витаминно-минеральных комплексов для кормящих, сезонности, региона проживания и других факторов.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни (младенцы), витамин А, витамин С, витамин D, иммунитет, физическое развитие, нервно-психическое развитие.

(Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Алексеева Е.И. Эссенциальная триада витаминов — А, С и D — для детей первого года жизни. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 152–159. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2031)

### ВВЕДЕНИЕ

После рождения и в раннем детстве иммунная система ребенка быстро развивается и проходит целый ряд критических путей становления, чтобы адаптироваться к инфекционным микроорганизмам во внеутробной среде, а также для установления толерантности к многочисленным непатогенным антигенам [1]. Первый критический период продолжается в течение первых 28 сут: иммунитет носит пассивный характер и обеспечивается материнскими антителами. Важным условием формирования иммунной системы ребенка первого года жизни является адекватное обеспечение витаминами и микроэлементами в соответствии с возрастными нормами [2]. Алиментарная витаминная недостаточность является основным фактором, который приводит к недостаточной обеспеченности витами-

нами практически здоровых детей первого года жизни. Причины заключаются в ограничении употребления овощей и фруктов кормящей матерью с целью снижения аллергизации грудного ребенка и уменьшения риска возникновения колик, а также в низком содержании витаминов в грудном молоке, несвоевременном и недостаточном введении продуктов прикорма [3], недостаточном содержании витаминов в продуктах для прикорма и неправильном построении рациона. Причиной алиментарного витаминного дефицита считается также и недостаточность инсоляции [4].

Наибольшую настороженность в отношении развития гиповитаминоза у детей первого года жизни проявляют к витаминам эссенциальной триады — А, С и D [5], ответственным за формирование иммунитета именно в этот период жизни [6]. Адекватное обеспечение

Evgenia V. Shikh<sup>1</sup>, Anna A. Makhova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Alekseeva<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Vitamins A, C and D — Essential Trio for Infants

Administration of essential vitamins A, C and D in vitamin-mineral complex in common dosage is efficient for immunity formation, harmonious physical and neuropsychic development, rickets prevention. Dosage of components at the physiological daily maintenance in basic vitamin complexes for infants is integral for nursing mother supplementation and fortification of the food used for infant weaning. If necessary, and specifically in immature infants, the basic vitamin complex (vitamins A, C and D) can be extended with other required micronutrients (vitamin D, for example, can be extended up to 1000 ME). It depends on feeding type, intake of vitamin-mineral complexes for nursing mothers, seasonal prevalence, region and many other factors.

**Key words:** infants, vitamin A, vitamin C, vitamin D, immunity, physical development, neuropsychic development.

(For citation: Shikh Evgenia V., Makhova Anna A., Alekseeva Ekaterina I. Vitamins A, C and D — Essential Trio for Infants. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (3): 152–159. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2031)

комплексом витаминов ребенка первого года жизни будет способствовать не только физиологическому становлению и функционированию иммунной системы [2], но и профилактике атопических заболеваний [7], в частности бронхиальной астмы и атопического дерматита, в патогенезе которых заложен окислительный стресс и распространенность которых неуклонно растет [8, 9].

Несмотря на обширные исследования, продвижение грудного вскармливания остается единственным наиболее эффективным средством в попытке обратить тенденцию роста атопии среди детей вспять, однако защитные эффекты грудного вскармливания могут варьировать вследствие индивидуальных характеристик состава грудного молока [10]. Традиционный профилактический подход к снижению атопических заболеваний у детей группы повышенного риска за счет исключения потенциально аллергенных продуктов из рациона питания матери не повлиял на распространенность атопии среди детей [7].

Высокая частота гиповитаминозов по основным витаминам, ответственным за формирование иммунитета, также может являться причиной развития атопических заболеваний [11]. Особую группу риска по развитию атопических заболеваний составляют дети, родившиеся раньше срока. По данным Госкомстата Российской Федерации, на долю детей с низкой массой тела из числа всех родившихся приходится 4,0–7,3% [12], из них с очень низкой массой тела — 0,2–0,3% [13]. Такие дети имеют высокий риск возникновения различных проблем со здоровьем, в том числе обусловленных иммунными нарушениями [14]. Лечебные дозировки витаминного комплекса с эссенциальной триадой витаминов А, С и D у недоношенных детей можно рассматривать в качестве базового дополнения к разработанным схемам ведения указанной группы пациентов [15].

## **ВИТАМИН А**

Витамин А — один из самых важных витаминов, влияющих на здоровье детей: участвует в регулировании и стимуляции роста и дифференцировке различных клеток [16], в поддержании структурной целостности эпителиальных клеток [17]; играет важную роль в формировании легких и сетчатки [18]. В развивающихся странах программы саплементации (дополнительного приема) витамина А позволили значительно снизить младенческую смертность, а также заболеваемость ксерофтальмией, респираторными инфекциями и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [18, 19].

Термин «витамин А» включает в себя группу соединений — ретинол, ретинальдегид и ретиноевую кислоту. Ретинол может поступать в организм непосредственно в составе продуктов питания животного происхождения или синтезироваться в организме из предшественника — бета-каротина [16].

## **Всасывание и распределение в организме**

После перорального приема витамин А абсорбируется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки в виде мицелл, способных транспортироваться через просвет кишечника, и хранится в печени в виде ретиноловых эфиров, а в крови — в форме ретинола, и переносится в органы-мишени ретинолсвязывающим белком. Абсорбция пищевых ретиноловых эфиров энтероцитами является сложным процессом и происходит путем гидролиза и комплексообразования с желчными кислотами в просвете кишечника [20]. Метаболизм витамина А

внутри энтероцитов и последующий транспорт в лимфатической системе зависит от клеточного ретинолсвязывающего белка 2-го типа [21]. После всасывания ретинол связывается с ретинолсвязывающим белком в печени и транспортируется в плазму как комплекс ретинол-ретинолсвязывающий белок, связанный в соотношении 1:1 с транстиретином. Циркулирующий ретинол доставляется к тканям-мишеням через специфический мембранный рецептор и окисляется внутри клетки до активного метаболита — ретиноевой кислоты [22].

Около 90% витамина А резервируется в печени в виде ретиноловых эфиров; глаза и легкие также являются местом депонирования витамина А [23]. В сетчатке путем окисления синтезируется активный метаболит витамина А — ретинальдегид [24] — важная составляющая зрительного пигмента родопсина, фотоизомеризация которого в ответ на свет вызывает каскад фототрансдукции — первый этап в процессе зрения [25].

Витамин А накапливается у плода начиная с III триместра беременности [18]. Запасы интенсивно расходуются в конце внутриутробной и в первые недели послеродовой жизни на пренатальное и постнатальное развитие легочной ткани [26]. Недоношенные дети в сравнении с доношенными сверстниками имеют более низкий уровень витамина А в плазме и более низкий уровень белка, связывающего ретинол [17]. Недоношенные дети наиболее подвержены риску дефицита витамина А как в связи с недостаточным сроком гестации, так и вследствие незрелости формирующегося метаболического пути, что приводит к недостаточному уровню ретинола и ретинолсвязывающего белка в плазме и быстрому истощению печеночных резервов [18].

## **Дефицит витамина А и бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных**

Витамин А в легких внутриутробного ребенка обеспечивает дифференцировку клеток и синтез сурфактанта [26]. Дефицит витамина А на экспериментальных животных моделях продемонстрировал последовательность гистологических изменений в легких, сходных с таковыми при бронхолегочной дисплазии [27]. После восстановления адекватных уровней витамина А эти патологические изменения подвергаются обратному развитию [28]. Известно, что недостаток витамина А приводит к бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных, которым проводилась искусственная вентиляция легких [29]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о важной патогенетической роли дефицита витамина А при повреждениях легких у младенцев [16, 27, 30].

## **Дефицит витамина А и функция зрения**

Дефицит витамина А у детей вызывает ксерофтальмию, признаки и симптомы которой включают в себя ночную слепоту, язвы роговицы и кератомалацию [16]. Микроскопические изменения конъюнктивы, сопутствующие дефициту витамина А, были выявлены у недоношенных младенцев [17]. Ретина недоношенных детей при рождении содержит в разы меньше родопсина, чем при срочных родах [31]. Низкие концентрации витамина А в плазме являются патогенетическим звеном в развитии ретинопатии недоношенных детей [32]. Патогенез ретинопатии сложен и включает в себя в том числе опосредованное свободными радикалами окислительное повреждение развивающейся сетчатки.

Витамин А за счет антиоксидантного потенциала способен напрямую влиять на данное звено патогенеза ретинопатии [18].

### Витамин А и иммунитет

Витамин А рассматривается как «противоинфекционный витамин», поскольку играет ключевую роль в нормальном функционировании иммунной системы [16]. Ретиноевая кислота продуцируется антигенпрезентирующими клетками — макрофагами, а также дендритными клетками слизистых оболочек и единой лимфоидной ткани слизистых оболочек. В клетках ретиноевая кислота превращается в биологически активный метаболит — трансретиноевую кислоту, или третиноин [23]. Третиноин связывается с ядерными рецепторами ретиноевой кислоты, которые экспрессируются в лимфоидных клетках и действуют как факторы транскрипции, регулирующие клеточную дифференцировку [25]. По-видимому, при воздействии ретиноевой кислоты регулируются дифференцировка, миграция и антигенпрезентирующая способность дендритных клеток [16]. Кроме того, синтез ретиноевой кислоты антигенпрезентирующими клетками необходим для дифференциации наивных CD4 Т-лимфоцитов в индуцированные регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) [33]. Критически важная, обеспечивающая целостность слизистой оболочки дифференцировка Tregs происходит путем RAR $\alpha$ -регуляции экспрессии генов [25]. Кроме того, во время воспаления задействуется сигнальный путь третиноин/RAR $\alpha$ , который способствует превращению наивных CD4 Т-лимфоцитов в эффекторные Т-лимфоциты (Т-хелперы 1; Th1) и продукции провоспалительных цитокинов [34]. Адекватное обеспечение витамином А способствует становлению иммунной системы ребенка начиная с периода внутриутробного развития [35]. Следует отметить, что ретиноевая кислота предотвращает развитие аутоиммунных реакций и играет ключевую роль в физиологическом функционировании иммунной системы [33].

Витамин А участвует также и в синтезе белков внеклеточного матрикса. В частности, известно, что ретиноевая кислота влияет на экспрессию коллагенов, ламининов, энтактина, фибронектина, эластина и протеогликанов [16]. Следовательно, структура и макромолекулярный состав внеклеточного компартмента изменяются в результате недостаточности и/или дефицита витамина А. Поскольку на состояние клеток, дифференцировку и апоптоз, а также на механику ткани влияет внеклеточный матрикс, его модификация может привести к возникновению различных заболеваний, в основе которых лежит нарушение морфологии и функции органов и систем [17].

Дефицит витамина А можно рассматривать в качестве приобретенного иммунодефицита нутритивной этиологии [2]. Дети с умеренным дефицитом витамина А имеют более высокий риск развития респираторных и кишечных инфекций, а также более высокий риск смерти от инфекционных заболеваний по сравнению с детьми, которые потребляют достаточное количество витамина А [3]. Установлено, что дополнительный прием витамина А снижает тяжесть течения инфекционных заболеваний и риск смерти при диарее и кори в развивающихся странах, где дефицит витамина А широко распространен [18, 19]. С началом развития инфекционного процесса быстро снижается уровень ретинола, что, по-видимому, связано с увеличением синтеза рети-

нолсвязывающего белка в печени [36] — так у пациента формируется порочный круг [37].

Таким образом, витамин А является одним из эссенциальных витаминов для детей первого года жизни. Его дефицит наряду с недостаточностью белка в настоящее время в мире представляет собой одно из самых распространенных клинически значимых нарушений питания у детей [36]. Витамин А необходим для нормального развития эмбриона и поддержания гомеостаза постнатальных тканей. Ретинол оказывает важное влияние на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Эти воздействия осуществляются главным образом путем регулирования экспрессии различных белков с помощью транскрипционных и нетранскрипционных механизмов.

### ВИТАМИН С

Витамин С необходим для синтеза коллагена — важного структурного компонента кровеносных сосудов, сухожилий, связок и костей, нейромедиатора норадреналина, ряда компонентов иммунной системы человека [38]. Субнормальная обеспеченность витамином С принадлежит к числу широко распространенных в России состояний и выявляется как у беременных и кормящих женщин, так и у детей первого года жизни. Согласно данным ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», среди населения России формируется круглогодичный полигиповитаминоз: недостаточная обеспеченность бета-каротином отмечается более чем у 40% детей первого года жизни, витамином С — у 70–90%, белково-витаминный дефицит наблюдается в 90% случаев [35].

### Витамин С и иммунитет

Известно, что витамин С стимулирует как пролиферацию иммунокомпетентных клеток, так и функцию лейкоцитов — нейтрофилов, лимфоцитов и фагоцитов [38]. Витамин С непосредственно стимулирует клеточную подвижность, хемотаксис, фагоцитоз иммунокомпетентных клеток [39]. Благодаря депонированию аскорбиновой кислоты в высоких концентрациях нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты и лимфоциты способны противостоять окислительному повреждению [40]. В ответ на попадание в организм патогенных микроорганизмов фагоцитирующие лейкоциты выделяют неспецифические токсины — супероксидные радикалы, хлорноватистую кислоту и пероксинитрит, которые уничтожают патогенные микроорганизмы, но могут повредить и сами лейкоциты [41]. Витамин С благодаря своим антиоксидантным функциям защищает лейкоциты от окислительного аутоповреждения [40]. Фагоцитирующие лейкоциты также продуцируют и высвобождают цитокины, включая интерфероны, которые обладают противовирусной активностью. Показано, что витамин С увеличивает выработку интерферона *in vitro* [42]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что витамин С усиливает способность нейтрофилов уничтожать хемотоксические и микробные вещества и стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов [43]. Кроме того, ряд исследований показал, что дополнительный прием витамина С повышает сыровоточные уровни антител и С1q-белков комплекса у морских свинок, которые, как и люди, не способны синтезировать витамин С и, следовательно, зависят от его экзогенного поступления с пищей [44]. Широко распространено мнение, что

витамин С модулирует работу иммунной системы и, соответственно, может защитить от вирусных инфекций и, возможно, других заболеваний [45]. В метаанализе P. Vorilhon и соавт. проанализирована эффективность применения витамина С у детей для профилактики и сокращения продолжительности инфекции верхних дыхательных путей. В метаанализ включены результаты 8 рандомизированных клинических испытаний (3135 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет). Показано, что дополнительный прием витамина С не обладает профилактическим действием на развитие инфекций верхних дыхательных путей, но статистически значимо снижает их продолжительность на 1,6 сут ( $p = 0,009$ ) [46].

### **Перспективы применения антиоксидантов для профилактики и терапии атопических заболеваний**

В последние годы отмечается рост распространенности атопических заболеваний среди детей [11]. При этом атопические заболевания остаются наиболее распространенными хроническими заболеваниями детского возраста в промышленно развитых странах [8]. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства грудного молока основаны на эффектах таких микронутриентов, как полиненасыщенные жирные кислоты, нуклеотиды, цитокины, факторы роста и антиоксиданты [10]. Основными антиоксидантными соединениями в грудном молоке, получаемыми из рациона, являются витамин С,  $\alpha$ -токоферол и  $\beta$ -каротин [5]. Существует активный исследовательский интерес к изучению механизмов антиоксидантной регуляции при атопических заболеваниях. Во-первых, воспалительный процесс приводит к образованию свободных радикалов кислорода, и системы антиоксидантной защиты при этом играют важную роль в борьбе с воспалением. Во-вторых, проведены исследования, которые показывают, что низкое потребление антиоксидантов может быть связано с частотой и интенсивностью аллергических симптомов [7]. Недостаточное потребление витамина С ассоциировано с гиперреактивностью бронхов [47]. В исследовании ученых из Финляндии участвовали младенцы с высоким риском развития атопии, матери которых страдали пищевой аллергией [7]. Установлено, что матери, страдающие пищевой аллергией, потребляют меньше антиоксидантов с пищей вследствие пищевых ограничений, и, следовательно, их молоко содержит низкие концентрации витаминов-антиоксидантов. В результате исследования было установлено, что дети с атопией потребляли грудное молоко с более низкой концентрацией витамина С по сравнению с детьми, не страдающими атопией. Впервые было показано, что содержание витамина С в грудном молоке может быть ассоциировано с высоким риском развития атопии у детей группы высокого риска. Таким образом, антиоксидантный статус матери может непосредственно влиять на здоровье младенца в период грудного вскармливания, в который закладывается иммунная система ребенка [7]. При этом важно отметить, что качество грудного молока значительно различается у женщин и зависит от целого ряда факторов — пищевых ограничений [48] и предпочтений [10, 48], экономических возможностей [49], времени года [50], приема женщиной витаминно-минеральных комплексов [51].

В. Ревякиной и соавт. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 60 детей (от 3 мес

до 5 лет), страдающих атопическим дерматитом пищевой этиологии, длительностью заболевания не менее 2 лет. В исследовании определялся уровень аллерген-специфических IgE к пищевым аллергенам и проводилось изучение концентрации витаминов в плазме крови и пищевых продуктах. Исследование микронутриентного состава гипоаллергенного рациона выявило 2 тенденции: 1) соответствие содержания витаминов группы В физиологическим потребностям детей данной возрастной категории; 2) содержание витаминов-антиоксидантов в гипоаллергенном рационе (А, С, Е) не превышало 50% возрастной физиологической потребности [11], что коррелировало с показателями плазмы крови. В связи с этим перспективной представляется стратегия усиления антиоксидантного защитного потенциала грудного молока путем дотации младенцу комплекса, содержащего витамины-антиоксиданты на уровне физиологической потребности.

### **ВИТАМИН D**

Под действием солнечного света происходит синтез витамина D в верхних слоях эпидермиса. Затем в печени и почках происходит формирование его метаболически активной формы — 1,25-дигидроксивитамина D [38, 51]. Витамин D регулирует экспрессию сотен генов посредством связывания с рецептором витамина D (vitamin D receptor, VDR) [52]. Первоначально о витамине D было представление как о ключевом витамине, участвующем в регуляции гомеостаза кальция и фосфора и поддержке минерализации костей [51]. Накопленные данные о биологической роли витамина D позволили говорить о его роли в функционировании иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем [53].

В одном литре грудного молока содержится от 10 до 80 МЕ витамина D, что соответствует 0,2–1,5 г/сут (от 8 до 60 МЕ/сут) и является недостаточным для младенца при ежедневном потреблении молока в объеме 0,75 л [54]. Группу высокого риска недостаточности витамина D составляют дети, находящиеся на исключительно грудном вскармливании, рожденные в осенне-зимний период, ассоциируемый со сниженным режимом инсоляции [51]. Среди факторов риска дефицита витамина D у недоношенных детей следует рассматривать его дефицит у матери, длительное парентеральное питание, неоптимальное питание, лечение барбитуратами, синдромы холестаза и мальабсорбции [55]. Витамин D существенно влияет на развитие легких ребенка в период его внутриутробного развития, в том числе на синтез сурфактанта. Показано также, что низкие концентрации 25(OH)D в пуповинной крови, которые были определены непосредственно в момент родов, коррелируют с большей потребностью в респираторной поддержке, ее большей длительностью и необходимостью более высоких концентраций кислорода у недоношенных детей [26].

### **Механизм влияния витамина D на иммунитет**

1,25-дигидроксивитамин D является сильным иммуномодулятором. Рецепторы витамина D экспрессируются многими клетками иммунной системы, в том числе Т-клетками и антигенпредставляющими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги [56]. В некоторых случаях макрофаги синтезируют 25-гидроксивитамин D3-1-гидроксилазу, которая преобразует 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D [57].

Витамин D способствует образованию противовоспалительного цитокинового профиля: регулирует активность ядерного фактора-кВ (NF-кВ), увеличивает продукцию интерлейкинов (interleukin, IL) 10, 4 и уменьшает — IL6, IL12, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа; подавляет экспрессию фактора некроза опухоли альфа в макрофагах и воспалительную активность Т-клеток [58]. Существует немало данных в пользу того, что 1,25-дигидроксивитамин D способствует физиологическому формированию врожденного иммунитета и препятствует развитию таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, рассеянный склероз [59].

LL-37 — важный фактор врожденного иммунитета — представляет собой антимикробный пептид, образующийся в результате расщепления кателицидина протеиназой 3, который обладает высокой антибактериальной и противовирусной активностью [60]. Установлено, что уровень экспрессии LL-37 повышается при дотации витамина D [57]. Уровень LL-37 в сыворотке коррелирует с уровнем 25-гидроксивитамина D в сыворотке [61]. Уровень LL-37 в сыворотке повышается при дополнительном экзогенном поступлении витамина D<sub>3</sub> в организм [62]. Полученные данные объясняют механизм защитного эффекта дополнительного потребления витамина D против инфекции дыхательных путей, который заключается в усилении продукции антимикробного пептида LL-37. В целом ряде исследований изучалась взаимосвязь обеспеченности организма детей витамином D, его уровнем в сыворотке крови и частотой возникновения инфекции дыхательных путей [63]. Клинические исследования и метаанализы подтверждают, что адекватная обеспеченность витамином D снижает частоту инфекций дыхательных путей [64, 65].

#### Фармакокинетика витамина D и его дефицит

Для осуществления своих разносторонних биологических эффектов жирорастворимый витамин D должен в достаточном количестве абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта и распределиться по органам и тканям организма. Скорость всасывания витамина D наиболее высока в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки и зависит от обеспеченности витаминами A и E [66]. Желчные кислоты являются важными структурными компонентами липидных мицелл, которые способствуют всасыванию в кишечнике липидов и жирорастворимых витаминов [67]. Витамины A и D путем отрицательной обратной связи влияют на синтез желчных кислот *in vivo*, снижая экспрессию Cyp7a1. Экспрессия кишечного гормона FGF15 является неотъемлемой частью механизма регуляции Cyp7a1 с участием витамина D. Экспрессия FGF15 и SHP важна для регуляции синтеза желчных кислот с помощью витамина A [68]. Результаты этого исследования показывают неожиданную связь между потреблением жирорастворимых витаминов A и D и метаболизмом желчных кислот, который в свою очередь регулирует всасывание указанных витаминов.

При тяжелом дефиците витамина D больше всего страдают кости конечностей, которые у детей интенсивно растут [38]. При пониженной минерализации костей пластины роста (эпифизарные пластины) продолжают увеличиваться, а конечности (руки и ноги) искривляются [4]. Рахит у младенцев приводит к задержке закрытия родничка в черепе и деформации грудной клетки в резуль-

тате нагнетательного действия диафрагмы. Во всем мире регулярно диагностируются случаи рахита, даже при обогащении продуктов питания витамином D [69–71].

Оценка обеспеченности витамином D детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания и саплиментации препаратами холекальциферола проведена отечественными исследователями. Обследованы 132 ребенка в возрасте от 1 до 12 мес. Показано, что в сезоны низкой солнечной активности у 58,3% детей грудного возраста отмечается недостаточность витамина D [51]. Без медикаментозной профилактики гиповитаминоза D уровень 25(OH)D сыворотки крови у младенцев при естественном вскармливании составлял 8,7 (min-max 6,3–14,8) нг/мл, что статистически значимо ниже, чем у детей на искусственном вскармливании — 24,55 (19,0–32,0) нг/мл. Установлено, что независимо от характера вскармливания прием препаратов холекальциферола в дозе (500–1500 ME/сут) значительно повышает обеспеченность детей витамином D — с 19,8 (10,4–26,3) до 32,7 (24,5–45,7) нг/мл [51]. Низкая обеспеченность витамином D выявлена у детей на грудном вскармливании в осенне-весенний период без дополнительного приема холекальциферола [72, 73].

В 2018 г. опубликована национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации». Вышеуказанная программа содержит рекомендацию о том, что «всем доношенным новорожденным детям независимо от типа питания необходимо начинать профилактическую дотацию витамина D в дозе 400 ЕД/сут через несколько дней после рождения. Поскольку официальные препараты витамина D, зарегистрированные в РФ, содержат в 1 капле около 500 ЕД, то дотацию необходимо осуществлять в дозе 500 ЕД/сут. Лечебная доза витамина D новорожденным детям составляет 1000 ЕД/сут и рекомендуется при снижении уровня 25(OH)D в крови менее 15–20 нг/мл, особенно в сочетании с клинически значимой гипокальциемией» [74]. Вместе с тем в приложении содержится рекомендация о приеме здоровыми детьми в возрасте 1–12 мес профилактической дозировки витамина D — 1000 ME/сут.

Обращаем внимание, что, согласно установленным нормам физиологической потребности в витамине D в зависимости от возраста на территории РФ (методические рекомендации ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», утвержденные главным санитарным врачом РФ), детям первого года жизни требуется 10 мкг витамина D (или 400 ME) [75]. Витамин D имеет длительный период полувыведения, и избыточное его поступление в организм ребенка может привести к нежелательным реакциям [67]. По данным исследования «РОДНИЧОК», выполненного в различных регионах РФ с участием 1230 детей раннего возраста, у 54,4% обследованных зарегистрированы недостаточность или дефицит витамина D. При этом 45,6% детей первого года жизни имеют достаточный уровень витамина D. Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, с 6 до 12 мес имеют в большинстве случаев достаточный уровень витамина D. Низкая обеспеченность выявлена у детей на грудном вскармливании без дополнительного приема холекальциферола, особенно в осенне-весенний период [72].

Приводим рекомендацию ВОЗ о том, что назначение беременным женщинам добавок с витамином D не рекомендовано как средство улучшения исходов беременности и родов. Данная рекомендация заменяет собой про-

шлую рекомендацию ВОЗ (Vitamin D supplementation in pregnant women 2012) [76]. Тем не менее следует рассматривать РФ как страну с пониженным режимом инсоляции, поэтому важно контролировать витамин D у ребенка первого года жизни [4].

В первый год жизни ребенка происходят интенсивный рост тела, минерализация костной ткани, созревание всех органов и систем, в том числе иммунной [5]. Эссенциальная триада витаминов А, С, D благодаря своим комплексным разносторонним функциям, в том числе способности физиологического становления иммунной системы ребенка и профилактике атопических заболеваний за счет антиоксидантного потенциала, жизненно необходима детям первого года жизни, в том числе недоношенным.

Проведено исследование по влиянию саплиментации витаминами эссенциальной триады в составе витаминного комплекса, содержащего витамин А — 300 мкг, витамин D — 10 мкг, витамин С — 35 мг, у 42 детей в возрасте 6–18 мес [77]. У 27 детей основной группы, получавших витамины эссенциальной триады, статистически значимо уменьшалась частота клинических и лабораторных проявлений гиповитаминоза, отмечена также существенная прибавка роста. Назначение витаминов А, D и С детям групп риска нарушения роста, развития и повышенной заболеваемости оказывает разнообразное положительное влияние на организм ребенка [51, 77]. Таким образом, специально разработанный комплекс витаминов обладает высокой клинической активностью и безопасностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для становления иммунной системы, гармоничного физического и нервно-психического развития, профилактики рахита целесообразной является дотация эссенциальной триады витаминов А, С, D в базовых дозировках в составе специально разработанного комплекса витаминов для детей первого года жизни. Дозировка компонентов на уровне физиологической суточной потребности в базовых витаминных комплек-

сах, предназначенных для приема в грудном возрасте, является гарантией безопасного сочетания саплиментации кормящей матери и фортификации продуктов питания, используемых для прикорма детей первого года жизни. В случае необходимости на фоне приращения базового комплекса, включающего витамины А, С, D, возможна дополнительная дотация других необходимых микронутриентов, в том числе витамина D в дозировке 1000 МЕ, в зависимости от вида вскармливания, приема матерью витаминно-минеральных комплексов для кормящих, сезонности, региона проживания и других факторов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. В. Ших, А. А. Махова** сотрудничают с компанией «Пфайзер Инновации».

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer, Centocor, Novartis.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Evgenia V. Shikh and Anna A. Makhova** — work in collaboration with Pfizer Innovations LLC.

**Ekaterina I. Alexeeva** — receiving research grants from Roche, Pfizer, Centocor, Novartis companies.

## ORCID

**Е. В. Ших**

<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

**А. А. Махова**

<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

**Е. И. Алексеева**

<https://orcid.org/0000-0002-0934-3208>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. *Semin Immunopathol.* 2017;39(6):605–613. doi: 10.1007/s00281-017-0653-x.
- Щеплягина Л.А., Круглова И.В. Возрастные особенности иммунитета у детей // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — Т. 17. — № 23. — С. 1564–1569. [Shcheplyagina LA, Kruglova IV. Vozrastnye osobennosti immuniteta u detej. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2009;17(23):1564–1569. (In Russ).]
- Конь И.Я., Шилина Н.М. Витаминная недостаточность у детей // *Лечащий врач.* — 2005. — № 7. — С. 64–70. [Kon' IYa, Shilina NM. Vitaminnaya nedostatochnost' u detej. *Practitioner.* 2005;(7):64–70. (In Russ).]
- Ших Е.В., Махова А.А., Емельяшенков Е.Е. Прием витаминно-минерального комплекса — рациональный путь восполнения дефицита поступления кальция в условиях недостаточного потребления ребенком молочных продуктов // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 200–206. [Shikh EV, Makhova AA, Emelyashenkov EE. Intake of a vitamin-mineral complex is a rational way to make up a calcium deficiency in conditions of insufficient consumption of dairy products by a child. *Current Pediatrics.* 2018;17(3):200–206. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i3.1888.
- Турти Т.В., Беляева И.А., Бокучава Е.Г., и др. Актуальность профилактики гиповитаминозов у детей первого года жизни // *Вопросы современной педиатрии.* — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 134–141. [Turti TV, Belyaeva IA, Bokuchava EG, et al.

The relevance of hypovitaminosis prevention in infants. *Current Pediatrics.* 2017;16(2): 134–141. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i2.1714.

- Лукушкина Е.Ф., Арсеньева Е.Н., Моисеева Т.Ю., и др. Эффективность Мульти-табс Бэби у детей раннего возраста // *Русский медицинский журнал.* — 2005. — Т. 13. — № 1. — С. 81–84. [Lukushkina EF, Arsen'eva EN, Moiseeva TYu, et al. Effektivnost' Mul'ti-tabs Bebi u detej rannego vozrasta. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2005;13(1):81–84. (In Russ).]
- Hoppu U, Rinne M, Salo-Vaananen P, et al. Vitamin C in breast milk may reduce the risk of atopy in the infant. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):123–128. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602048.
- Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2013. — Т. 82. — № 6. — С. 99–102. [Balabolkin II. Atopy and allergic diseases in children. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 2013;82(6):99–102. (In Russ).]
- Manti S, Marseglia L, D'Angelo G, et al. "Cumulative stress": the effects of maternal and neonatal oxidative stress and oxidative stress-inducible genes on programming of atopy. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8651820. doi: 10.1155/2016/8651820.
- Erick M. Breast milk is conditionally perfect. *Med Hypotheses.* 2018;111:82–89. doi: 10.1016/j.mehy.2017.12.020.
- Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Оценка витаминного статуса у детей с пищевой аллергией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2018. — Т. 63. — № 4. — С. 159–160. [Revyakina VA, Kuvshinova ED. Ocenka vitaminnogo statusa u detej

- s pishchevoj allergiej. *Ros Vestn Perinatol Pediatr.* 2018;63(4):159–160. (In Russ).]
12. Аборин С.В., Печкуров Д.В., Захарова Л.И., Кольцова Н.С. Комплексная характеристика глубоко недоношенных детей на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных по данным сплошной выборки // *Практическая медицина.* — 2017. — № 7. — С. 119–125. [Aborin SV, Pechkurov DV, Zakharova LI, Koltsova NS. Complex evaluation of the health status of small premature infants in neonatal intensive care unit. *Practical medicine.* 2017;(7):119–125. (In Russ).]
  13. Муц Е.Ю., Ермашева М.А. Здоровье глубоко недоношенных детей на первом и втором этапах выхаживания в Калининградской области // *Смоленский медицинский альманах.* — 2016. — № 1. — С. 160–163. [Muts EYu, Ermasheva MA. Health of small premature infants at first and second stages of nursing Kaliningrad region. *Smolenskij medicinskij al'manah.* 2016;(1):160–163. (In Russ).]
  14. Korhonen P, Haataja P, Ojala R, et al. Asthma and atopic dermatitis after early-, late-, and post-term birth. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(3):269–277. doi: 10.1002/ppul.23942.
  15. Торшхоева Р., Намазова Л., Громов И., Вишнева Е., Баранник В., Алексеева А. Приём витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? *Педиатрическая фармакология.* 2007;4(2):58–61. [Torshkhoeva R., Namazova L., Gromov I., Vishneva E., Barannik V., Alekseeva A. Vitamin intake: real necessary or dangerous excess? *Pediatric pharmacology.* 2007;4(2):58–61. (In Russ).]
  16. Sommer A, Vyas KS. A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1204S–1206S. doi: 10.3945/ajcn.112.034868.
  17. Barber T, Esteban-Pretel G, Marin MP, Timoneda J. Vitamin A deficiency and alterations in the extracellular matrix. *Nutrients.* 2014;6(11):4984–5017. doi: 10.3390/nu6114984.
  18. Yang SN. Nutritional approach to the prevention of complications of prematurity with emphasis on vitamin A supplementation. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(5):331–332. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.04.005.
  19. Haidar J, Tsegaye D, Maiam DH, et al. Vitamin A supplementation on child morbidity. *East Afr Med J.* 2003;80(1):17–21. doi: 10.4314/eamj.v80i1.8660.
  20. Ross AC. Vitamin A. In: Ross A, Caballero B, Cousins R, et al. (eds.) *Modern nutrition in health and disease.* 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. pp. 260–277.
  21. Tan L, Green MH, Ross AC. Vitamin A kinetics in neonatal rats vs. adult rats: comparisons from model-based compartmental analysis. *J Nutr.* 2015;145(3):403–410. doi: 10.3945/jn.114.204065.
  22. Tan L, Wray AE, Green MH, Ross AC. Compartmental modeling of whole-body vitamin A kinetics in unsupplemented and vitamin A-retinoic acid-supplemented neonatal rats. *J Lipid Res.* 2014;55(8):1738–1749. doi: 10.1194/jlr.M050518.
  23. Zhong M, Kawaguchi R, Ter-Stepanian M, et al. Vitamin A transport and the transmembrane pore in the cell-surface receptor for plasma retinol binding protein. *PLoS One.* 2013;8(11):e73838. doi: 10.1371/journal.pone.0073838.
  24. See AW, Clagett-Dame M. The temporal requirement for vitamin A in the developing eye: mechanism of action in optic fissure closure and new roles for the vitamin in regulating cell proliferation and adhesion in the embryonic retina. *Dev Biol.* 2009;325(1):94–105. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.09.030.
  25. Lefebvre P, Martin PJ, Flajollet S, et al. Transcriptional activities of retinoic acid receptors. *Vitam Horm.* 2005;70:199–264. doi: 10.1016/S0083-6729(05)70007-8.
  26. Spears K, Cheney C, Zerzan J. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1589–1594. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1589.
  27. McGowan SE, Smith J, Holmes AJ, et al. Vitamin A deficiency promotes bronchial hyperreactivity in rats by altering muscarinic M2 receptor function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282:L1031–L1039. doi: 10.1152/ajpcell.00420.2001.
  28. Wei H, Huang HM, Li TY, et al. Marginal vitamin A deficiency affects lung maturation in rats from prenatal to adult stage. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009;55:208–214. doi: 10.3177/jnsv.55.208.
  29. Meyer S, Gortner L; NeoVitaA Trial Investigators. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2014;105(3):182–188. doi: 10.1159/000357212.
  30. Laughon MM. Vitamin A shortage and risk of bronchopulmonary dysplasia. *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):995–996. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1416.
  31. Garofoli F, Mazzucchelli I, Decembrino L, et al. Levels and effectiveness of oral retinol supplementation in VLBW preterm infants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418820484. doi: 10.1177/2058738418820484.
  32. Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2012;160(6):954–959.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.013.
  33. Raverdeau M, Mills KH. Modulation of T cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol.* 2014;192(7):2953–2958. doi: 10.4049/jimmunol.1303245.
  34. Geissmann F, Revy P, Brousse N, et al. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells. *J Exp Med.* 2003;198(4):623–634. doi: 10.1084/jem.20030390.
  35. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Коррекция дефицита витаминов и микроэлементов у детей // *Медицинский совет.* — 2013. — № 8. — С. 94–98. [Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Obynochnaya EG. Correction of vitamin and mineral deficiency in children. *Meditinskii sovet.* 2013;(8):94–98. (In Russ).]
  36. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD008524. doi: 10.1002/14651858.CD008524.pub3.
  37. Gogia S, Sachdev HS. Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants six months of age or less. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD007480. doi: 10.1002/14651858.CD007480.pub2.
  38. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Студеникин В.М. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 300 с. [Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Studenikin VM. Vitamins and minerals in the practice of a pediatrician. Moscow: Pediatr; 2016. 300 p. (In Russ).]
  39. Levy R, Shriker O, Porath A, et al. Vitamin C for the Treatment of Recurrent Furunculosis in Patients with Impaired Neutrophil Functions. *J Infect Dis.* 1996;173(6):1502–1505. doi: 10.1093/infdis/173.6.1502.
  40. Jariwalla RJ, Harakeh S. Mechanisms underlying the action of vitamin C in viral and immunodeficiency disease. In: Packer L, Fuchs J, eds. *Vitamin C in health and disease.* New York: Macel Dekker, Inc.; 1997. pp. 309–322.
  41. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M. Differentiated cells and the maintenance of tissues. *Molecular Biology of the Cell.* 3rd ed. New York: Garland Publishing, Inc.; 1994. pp. 1139–1193.
  42. Dahl H, Degre M. The effect of ascorbic acid on production of human interferon and the antiviral activity in vitro. *Acta Pathol Microbiol Scand B.* 1976;84B(5):280–284. doi: 10.1111/j.1699-0463.1976.tb01938.x.
  43. Pauling L. *The immune system. How to live longer and feel better.* 20th Anniversary ed. Corvallis: Oregon State University Press; 2006. pp. 105–111.
  44. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017;9(11). pii: E1211. doi: 10.3390/nu9111211.
  45. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2010;103(9):1251–1259. doi: 10.1017/S0007114509993229.
  46. Vorillon P, Arpajou B, Vaillant RH, et al. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(3):303–311. doi: 10.1007/s00228-018-2601-7.
  47. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010391. doi: 10.1002/14651858.CD010391.pub2.
  48. Mannon CA, Gray-Donald K, Johnson-Down L, Koski KG. Lactating women restricting milk are low on select nutrients. *J Am Coll Nutr.* 2007;26(2):149–155. doi: 10.1080/07315724.2007.10719596.
  49. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health

- consequences. *Lancet*. 2008;371:243–260. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61690-0.
50. Вахлова И.В., Щеплягина Л.А. Грудное вскармливание: обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку // *Вопросы практической педиатрии*. — 2007. — Т. 2. — № 6. — С. 24–31. [Vakhlova IV, Shcheplyagina LA. Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child. *Problems of practical pediatrics*. 2007;2(6):24–31. (In Russ).]
51. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., и др. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста: зависимость от вида вскармливания и дозы препаратов холекальциферола // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 6. — С. 68–76. [Zakharova IN, Klimov LYa, Kur'yantinova VA, et al. Security with vitamin D of young children. *Ros Vestn Perinatol Pediatr*. 2016;61:(6):68–76. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76.
52. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
53. Sutton AL, MacDonald PN. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. *Mol Endocrinol*. 2003;17(5):777–791. doi: 10.1210/me.2002-0363.
54. Grober U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(3):331–347. doi: 10.4161/derm.26738.
55. Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr*. 2012;3(3):353–361. doi: 10.3945/an.111.000950.
56. Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н., и др. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей // *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 134–138. [Narogan MV, Ryumina II, Krohina KN, et al. Vitamin D u novorozhdennyh i nedonoshennyh detej. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2018;6(3):134–138. (In Russ).]
57. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*. 2004;26(1):21–28. doi: 10.1002/bies.10368.
58. Azrielant S, Shoenfeld Y. Vitamin D and the Immune System. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):510–511.
59. Edfeldt K, Liu PT, Chun R, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(52):22593–22598. doi: 10.1073/pnas.1011624108.
60. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881–886. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
61. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*. 2011;6:25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333.
62. Kanda N, Hau CS, Tada Y, et al. Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M. *Allergy*. 2012;67:804–812. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02824.x.
63. He CS, Fraser WD, Tang J, et al. The effect of 14 weeks of vitamin D3 supplementation on antimicrobial peptides and proteins in athletes. *J Sports Sci*. 2016;34:67–74. doi: 10.1080/02640414.2015.103364.
64. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
65. Shimizu Y, Ito Y, Yui K, et al. Intake of 25-hydroxyvitamin D3 reduces duration and severity of upper respiratory tract infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(4):491–500. doi: 10.1007/s12603-017-0952-x.
66. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7:3011–3021. doi: 10.3390/nu7043011.
67. Schmidt DR, Holmstrom SR, fon Tacer K, et al. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *J Biol Chem*. 2010;285(19):14486–14494. doi: 10.1074/jbc.M110.116004.
68. Hofmann AF. Bile acids: the good, the bad, and the ugly. *News Physiol Sci*. 1999;14:24–29. doi: 10.1152/physiologyonline.1999.14.1.24.
69. Lee YK, Schmidt DR, Cummins CL, et al. Liver receptor homolog-1 regulates bile acid homeostasis but is not essential for feedback regulation of bile acid synthesis. *Mol Endocrinol*. 2008;22(6):1345–1356. doi: 10.1210/me.2007-0565.
70. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(2):83–106. doi: 10.1159/000443136.
71. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
72. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 1. — С. 62–67. [Zakharova IN, Maltsev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research «Rodnichok» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatriia*. 2015;94(1):62–67. (In Russ).]
73. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни и коррекция его дефицита // *Вестник современной клинической медицины*. — 2016. — Т. 9. — № 2. — С. 61–64. [Malcev SV, Zakirova AM, Mansurova GSh. Obespechenost' vitamina D detej pervogo goda zhizni i korrekciya ego deficit. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2016;9(2):61–64. (In Russ).]
74. Союз педиатров России [и др.]. *Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: Национальная программа [интернет]*. — М.: ПедиатрЪ, 2018. — 96 с. [Soyuz pediatrov Rossii [i dr.]. *Nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: sovremennye podhody k korrekcii: Nacional'naya programma [Internet]*. Moscow: Pediatr"; 2018. 96 p. (In Russ).] Доступно по: <https://mamazanuda.ru/wp-content/uploads/2019/04/vitamin-D-2018-full.pdf>. Ссылка активна на 15.03.2019.
75. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.) [Normy fiziologicheskikh potrebnostej v energii i pishchevyh veshchestvah dlya razlichnyh grupp naseleniya Rossijskoj Federacii: Metodicheskie rekomendacii MR 2.3.1.2432-08 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008) (In Russ).]* Доступно по: <https://base.garant.ru/2168105/>. Ссылка активна на 15.03.2019.
76. [https://www.who.int/elena/titles/vitamin\\_d\\_supp\\_pregnancy/ru/](https://www.who.int/elena/titles/vitamin_d_supp_pregnancy/ru/)
77. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Эффективность Мульти-табс Беби у детей раннего возраста // *Русский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13. — № 1 (Мать и дитя). — С. 81–84. [Shcheplyagina LA, Moiseeva TYu, Kruglova IV. Effektivnost' Mul'ti-tabs Bebi u detej rannego vozrasta. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2005;13(1):81–84. (In Russ).]