

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, С.В. Яблочкова, Е.А. Евсеева

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

Недостаточность и дефицит витамина D: что нового?

Contacts:

Zaharova Irina Nikolaevna, PhD, professor, Head of the Pediatrics Department of the Faculty of Pediatrics of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chief Pediatrician of the Central Federal Region of Russian Federation, Honoured Doctor of Russian Federation

Address: Barrikadnaja Street, 2/1, Moscow, Russian Federation, 123480, **Tel.:** (495) 495-52-38, **e-mail:** zakharova-rmapo@yandex.ru

Article received: 23.01.2014, **Accepted for publication:** 30.01.2014

В настоящее время продолжаются дискуссии по поводу определения точного содержания витамина D в сыворотке крови, но уже существует согласованное мнение, что недостаточность витамина D распространена по всему миру и неблагоприятно воздействует на здоровье людей. Для того чтобы витамин D обеспечивал все необходимые положительные эффекты на организм человека, следует поддерживать его статус в организме на должном уровне. Именно поэтому так важно правильно оценивать содержание витамина D в крови для своевременной коррекции его недостаточности и/или дефицита.

Ключевые слова: витамин D, метаболизм и эффекты витамина D, недостаточность и дефицит витамина D.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 134–140)

134

В настоящее время в научной литературе возрос интерес к витамину D, поскольку установлено, что он обладает способностью не только формировать и поддерживать здоровье костной системы для предупреждения развития рахита у детей и остеопороза у взрослых, но также выполнять другие важные эффекты в организме человека [1, 2]. При дефиците витамина D повышается риск развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой патологии, заболеваний периферических артерий, инфаркта миокарда, распространенных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, дисфункции иммунитета [3–12]. Результаты исследований продемонстрировали связь между приемом витамина D и снижением уровня смертности [13]. Проблема недостаточной обеспеченности витамином D детей

и взрослых на данном этапе является одной из наиболее актуальных. По данным многочисленных исследований, недостаточность витамина D имеет место у половины населения мира. Именно поэтому возрос интерес к «расшифровке» метаболизма витамина D в организме человека и изучению его влияния на организм [1].

О ВЛИЯНИИ СОЛНЕЧНОГО СВЕТА НА ЗДОРОВЬЕ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

Отсутствие достаточной инсоляции способствовало развитию состояний тяжелой задержки роста и костных деформаций у детей. Эти изменения связывали с рахитом [1]. В 1919 г. К. Huldshinsky и соавт. сообщили, что для лечения рахита необходимо подвергнуть детей дополнительному воздействию ультрафиолетового излучения [14]. В работах А. F. Hess и L. J. Unger, опубликован-

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva, S.V. Yablochkova, E.A. Evseeva

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russian Federation

Vitamin D Insufficiency: What's New?

Currently, scientists are continuing discussions on the definition of the precise level of vitamin D in the blood serum, but there is a consensus that vitamin D insufficiency is common throughout the world and has an adverse effect on human health. Vitamin D status in the body should be maintained at the proper level in order to ensure all the necessary positive effects. That is why it is important to evaluate the content of vitamin D in the blood for the detection of insufficiency and deficiency.

Key words: vitamin D, metabolism and effects of vitamin D, vitamin D insufficiency and deficiency.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 134–140)

ных в 1921 г., был подтвержден положительный лечебный эффект воздействия солнечного света на детей, страдающих от рахита [15]. В 1930-х гг. был выделен экстракт из дрожжей, подвергнутых ультрафиолетовому облучению, обогащенный витамином D₂ и эффективный для коррекции симптомов рахита. Поскольку это производство не было очень затратным, в США и Европе витамин D₂ стали широко применять для обогащения пищевых продуктов, включая молоко и хлеб. В дальнейшем начали извлекать 7-дегидрохолестерин из ланолина овечьей шерсти и воздействовать на него ультрафиолетом для получения витамина D₃, что также оказалось доступно по цене. Витамином D₃ стали фортифицировать многие продукты питания и пищевые добавки [16]. В начале 1950-х гг. произошел «всплеск» гиперкальциемии, в связи с чем в большинстве европейских стран запретили обогащение молока и молочных продуктов витамином D. В США и в настоящее время производится обогащение витамином D₃ молока и апельсинового сока. Большинство поливитаминово-минеральных комплексов содержит витамин D₂ [17].

Во время пребывания на солнце 7-дигидрохолестерол (7-DHC) в коже превращается в провитамин D₃ (PRED 3). Под воздействием тепла PRED 3 преобразуется в витамин D₃. Витамин D₂ поступает в организм с питанием. Витамин D₃ также может поступать в организм человека с питанием, если им обогащены пищевые продукты, или в виде биологически активных добавок к пище (БАД). Витамин D₃ (холекальциферол) и D₂ (эргокальциферол) отличаются только по строению боковой цепи. Различия не влияют на обмен веществ, обе формы витамина D функционируют как гормоны.

Витамин D не становится биологически активным, пока не претерпит 2 ферментативных преобразования в виде гидроксилирования. Первое происходит в печени при посредничестве фермента 25-гидроксилазы (цитохрома P450 2R1 [CYP2R1]), в результате образуется 25-гидроксивитамин D [25(OH)D]. Последний метаболизируется в различных тканях и клетках организма, участвуя в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки, а также способствует синтезу кателицидина D (CD) — противомикробного полипептида в макрофагах. Вторая реакция происходит в почках при участии фермента 1 α -гидроксилазы (CYP27B1), преобразующей 25(OH)D в биологически активный гормон кальцитриол — 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)2D], который взаимодействует с рецептором витамина D (VDR) в тонкой кишке и рецепторами остеобластов для регуляции метаболизма кальция и фосфора. Процесс индукции 1,25(OH)2D в макрофагах находится под контролем 2/1 Toll-подобных рецепторов и зависит от его взаимодействия с липополисахаридом. Еще одним свойством циркулирующего 1,25(OH)2D является способность увеличивать производство инсулина и изменять липогенез в адипоцитах (рис. 1) [16].

Изучение роли витамина D в обеспечении здоровья человека до сих пор остается в центре внимания ученых.

Рис. 1. Эффекты витамина D в организме человека

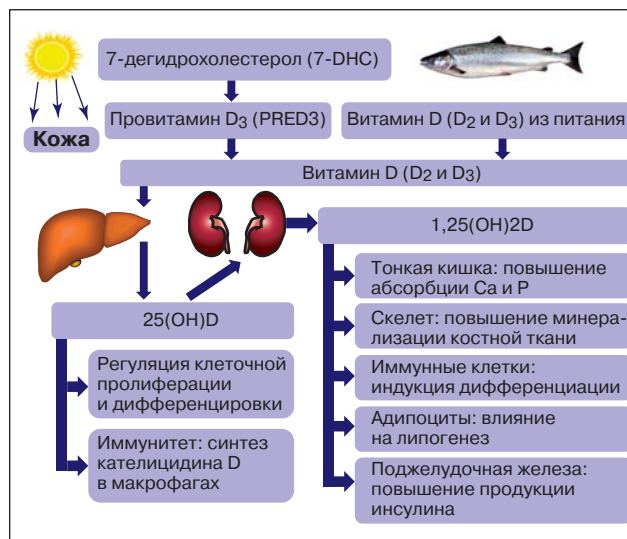
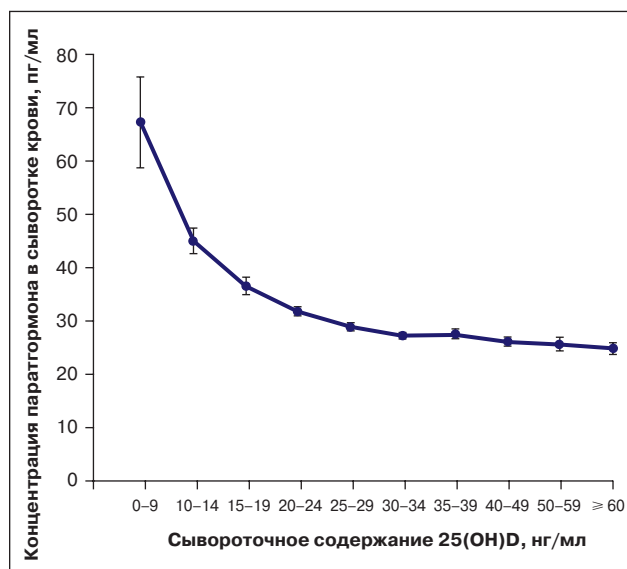


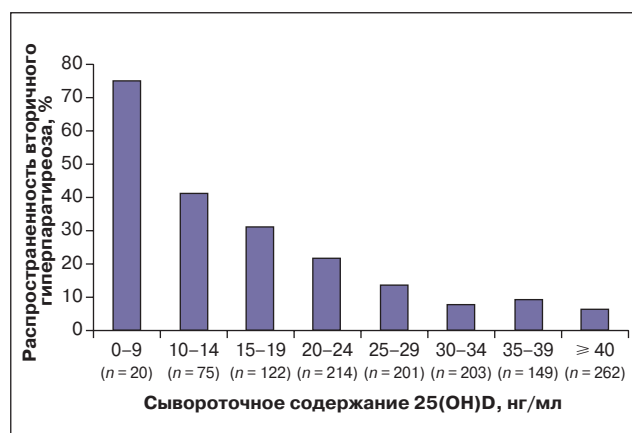
Рис. 2. Пример начала увеличения концентрации паратгормона в сыворотке крови (пг/мл) при концентрациях 25(OH)D менее 29,8 нг/мл



Примечание. Адаптировано из [20].

Недавние исследования привели к переоценке параметров адекватного статуса витамина D в организме и продемонстрировали высокую распространенность его недостаточности у населения многих стран мира. Пересмотрена точка зрения об оптимальном содержании витамина D в сыворотке крови [18]. В течение многих лет полагали, что дефицит витамина D в организме человека имеет место тогда, когда его концентрация в крови составляет менее 8 нг/мл. В 1997 г. М. С. Charuy и соавт. оценили соотношение между количеством 25(OH)D и концентрацией гормона паращитовидных желез, определив, что только при концентрации 25(OH)D около 31,2 нг/мл достигается баланс данных биологически активных веществ в организме. Авторы сделали вывод, что оптимальное содержание витамина D намного выше, чем первоначально предполагалось

Рис. 3. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (%) по отношению к сывороточному содержанию 25(OH)D (нг/мл)



Примечание. Адаптировано из [20].

[19]. Это привело к рождению термина «недостаточность витамина D» для описания статуса витамина D у людей, в сыворотке крови которых концентрация витамина выше, чем дефицитная, но ниже, чем оптимальная [16]. Тем не менее до сих пор продолжают дискуссии по поводу определения точного содержания 25(OH)D, хотя существует согласованное мнение, что недостаточность витамина D распространена повсеместно [1]. Особенно это актуально для людей с темной пигментированной кожей и лиц, проживающих в северных широтах. По данным исследований установлено, что концентрация в сыворотке крови паратгормона (ПТГ) начинает увеличиваться при концентрациях 25(OH)D менее 29,8 нг/мл (рис. 2, 3) [20].

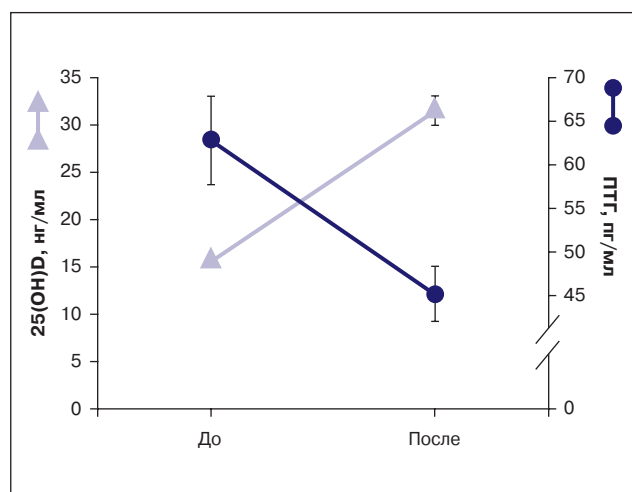
А. О. Malabanan и соавт. (1998) провели исследование, в котором участвовали здоровые взрослые люди, имеющие уровень 25(OH)D в пределах от 11 до 25 нг/мл. Добровольцы принимали по 50 000 МЕ витамина D

1 раз/нед в течение 8 нед. В конце 8-й нед было отмечено, что содержание 25(OH)D увеличилось в среднем более чем на 100%. Анализ изменения концентрации ПТГ показал снижение данного показателя на 55% у людей с исходным уровнем 25(OH)D 11–15 нг/мл и на 35% у тех, чей уровень 25(OH)D соответствовал 16–19 нг/мл. У обследуемых, которые имели концентрацию 25(OH)D менее 20 нг/мл, не было зарегистрировано существенного изменения содержания ПТГ. Таким образом, на основе провокационного тестирования было выявлено, что дефицит витамина D должен диагностироваться при уровне 25(OH)D ниже 20 нг/мл (рис. 4, 5) [21].

В исследовании R. P. Heaney и соавт. (2003) изучали эффективность кишечной абсорбции кальция у женщин, которые имели уровень 25(OH)D в пределах 20 нг/мл. Затем эти женщины получили дополнительно 25(OH)D₃ до достижения концентрации 25(OH)D выше 32 нг/мл. После повторного обследования зафиксировали 45–65% увеличение эффективности кишечного транспорта кальция [22].

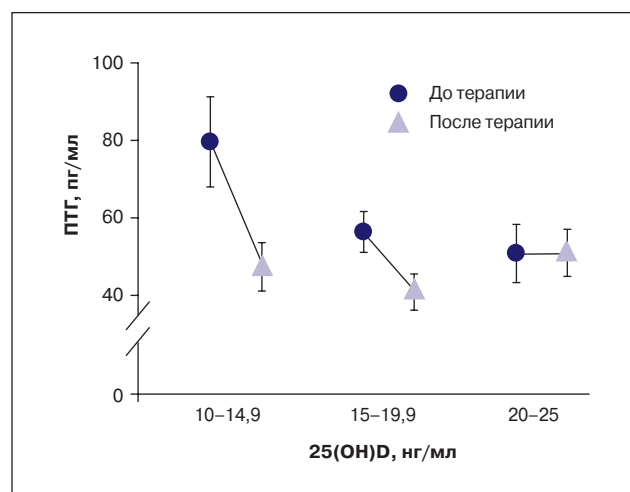
25(OH)D является единственным метаболитом витамина D, который используют для определения его статуса в организме человека. 25(OH)D имеет период полураспада около 2–3 нед. Он включает в себя витамин D, полученный из продуктов питания, и витамин D, который вырабатывается в коже после пребывания на солнце [17, 23, 24]. Несмотря на то что 1,25(OH)D₃ является биологически активной формой витамина D и мог бы рассматриваться как идеальная мера для уточнения статуса витамина D, это не так. Сывороточное содержание 1,25(OH)D₃ не дает никакой информации о статусе витамина D в организме и часто является нормальным или даже повышенным вследствие вторичного гиперпаратиреоза, связанного с дефицитом витамина D. Наиболее актуальным подходом

Рис. 4. Сывороточные концентрации 25(OH)D (Δ-) и паратгормона (○-) до и после приема 50 000 МЕ витамина D₂ и кальция



Примечание. Адаптировано из [21].

Рис. 5. Изменение сывороточного содержания паратгормона у пациентов с концентрацией 25(OH)D 10–25 нг/мл до и после приема 50 000 МЕ витамина D₂ и кальция



Примечание. Адаптировано из [21].

считается определение метаболита 25(OH)D [16]. Как только содержание витамина D в сыворотке крови снижается, происходит уменьшение кишечной абсорбции кальция. На этом фоне временно снижается количество ионизированного кальция в крови, что является сигналом для увеличения секреции ПТГ. Последний регулирует метаболизм кальция за счет канальцевой реабсорбции кальция в почках, увеличения мобилизации кальция из костей скелета и увеличения почечного производства 1,25(OH)D. Таким образом, за счет увеличения концентрации ПТГ уровень 1,25(OH)D будет нормальным или повышенным. Его концентрация не является неинформативной для достоверного определения статуса витамина D в организме человека. Кроме того, период полураспада 1,25(OH)D составляет 4–6 ч, а число циркулирующих молекул данного метаболита в тысячу раз меньше, чем таковых 25(OH)D [25]. Определение содержания 1,25(OH)D имеет смысл лишь для диагностики ряда наследственных и приобретенных нарушений метаболизма кальция, поскольку указанные нарушения могут быть обусловлены нарушениями его обмена в почках (например, болезнь де Тони–Дебре–Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, витамин D-резистентный рахит и др.), а также при хронической почечной недостаточности [26, 27]. Определение содержания ПТГ в сыворотке крови — это лишь косвенная характеристика статуса витамина D в организме, поскольку у многих людей с низким уровнем витамина D не всегда отмечается заметное увеличение концентрации ПТГ. Последний важен для проведения оценки костного метаболизма у пациентов с хронической почечной недостаточностью и в контроле фармакологического лечения остеопороза [28].

Большинство экспертов, изучающих влияние витамина D на обменные процессы в организме, сходятся во мнении, что при дефиците 25(OH)D его концентрация ниже 20 нг/мл, а при недостаточности содержание 25(OH)D в сыворотке крови находится в пределах 21–29 нг/мл. Целевая концентрация витамина D в сыворотке крови как детей, так и взрослых должна соответствовать уровню более 30 нг/мл для обеспечения всех положительных влияний этого витамина на организм человека [17, 29]. На основании литературных данных, избыточным считается содержание витамина D в крови выше 150–200 нг/мл. Интоксикация выражается развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и (часто) гиперфосфатемии [30, 31].

В настоящее время признано, что 30–50% населения, проживающего в Европе и США, имеют недостаточность витамина D [16]. Недавние популяционные исследования свидетельствуют о том, что распространенность гиповитаминоза D среди детского населения высока. Так, например, 61% детей, проживающих в США, имеют 25(OH)D на уровне 15–29 нг/мл и 9% — менее чем 15 нг/мл [32]. Согласно результатам большого эпидемиологического исследования, высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D была выявлена даже в такой стране, как Бразилия, несмотря

на наличие достаточной солнечной инсоляции. Дефицит витамина D менее 20 нг/мл зарегистрирован у 14% детей из Бразилии в возрасте до 10 лет и у 24% подростков [33]. В Объединенных Арабских Эмиратах проведена оценка статуса витамина D в 4 возрастных группах детей. При обследовании 183 детей установлена более высокая частота дефицита витамина D у детей в возрасте от 8 до 14 лет по сравнению с детьми 2–7 лет. Таким образом, дети пубертатного возраста подвержены наибольшему риску дефицита витамина D. Это усугубляется тем, что потребность данной возрастной группы в витамине D часто не учитывается [34].

Факторы, определяющие риск развития недостаточности витамина D:

- место жительства;
- сезон года;
- интенсивность пигментации кожи;
- материнский статус витамина D;
- использование обогащенных витамином D продуктов;
- нутритивный статус;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- полиморфизм генов, кодирующих рецепторы витамина D.

ГРУППЫ РИСКА ПО НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

Дети грудного возраста. Грудное молоко не способно обеспечить суточную потребность ребенка в витамине D [35, 36]. В материнском молоке содержится около 25–78 МЕ/л витамина D. Содержание витамина D в крови ребенка связано со статусом витамина D у матери [37]. В обзоре докладов по оценке питания афроамериканских детей установлено, что большинство случаев рахита зарегистрировано среди детей, находящихся на грудном вскармливании [38]. По анализу отчетов канадских педиатров, заболеваемость рахитом детей составила 2,9 на 100 000, почти все дети находились на грудном вскармливании [39]. Еще одним фактором риска витамин-D-дефицитного состояния у младенцев грудного возраста является необходимость защищать детей от воздействия прямых солнечных лучей во избежание солнечного ожога [40].

Люди старшего возраста. Лица старшего возраста подвергаются повышенному риску развития недостаточности витамина D, поскольку со временем кожа постепенно теряет возможность полноценно его синтезировать. Также люди старшей возрастной группы больше времени находятся в помещении. В США у половины людей старшего возраста, у которых произошел перелом бедра, концентрация 25(OH)D в сыворотке крови составила менее 30 нмоль/л (менее 12 нг/мл) [35].

Люди с ограниченным пребыванием на солнце. Лица, которым необходимо носить длинную одежду и закрывающие головных уборы по религиозным соображениям, и люди, обладающие профессиями, не позволяющими им достаточно долго находиться на солнце, не могут получить адекватную дозу витамина D от инсоляции [35, 41, 42].

Люди с темной кожей. Большое количество пигмента меланина в эпидермальном слое уменьшает способность кожи вырабатывать витамин D под воздействием солнечного света [35].

Люди с нарушением всасывания жиров. Витамин D является жирорастворимым и требует для усвоения наличия пищевых жиров в кишечнике. Лица, которые имеют сниженную способность к поглощению жиров, могут страдать от недостатка витамина D [43]. Нарушение всасывания жиров связано со множеством заболеваний, включая некоторые формы болезней печени, муковисцидоз, болезнь Крона [44].

Люди, страдающие ожирением. Индекс массы тела ≥ 30 прямо коррелирует со сниженным содержанием сывороточного 25(OH)D [35]. Наличие ожирения не влияет на способность кожи синтезировать витамин D, но большее количество подкожного жира поглощает больше витамина и замедляет его «выпуск» в обращение. У пациентов с ожирением, которые подверглись операции шунтирования желудка с частичной резекцией тонкой кишки, витамин D всасывается недостаточно [45, 46].

Пациенты группы риска по недостаточности витамина D

- Проживающие в северных широтах.
- С уменьшенным кожным синтезом витамина D:
 - темнокожие;
 - использующие солнцезащитные кремы;
 - долго находящиеся в закрытых помещениях;
 - носящие одежду, закрывающую все тело.
- Страдающие ожирением.
- Используя альтернативные диеты или прибегающие к изменениям в структуре питания (молочные диеты или диеты с исключением продуктов животного происхождения).
- Принимающие оральные контрацептивы и некоторые лекарственные препараты, взаимодействующие с витамином D.

Причины дефицита и недостаточности витамина D у детей и подростков [47]

- Снижение потребления или синтеза витамина D₃:
 - рождение от матери с дефицитным статусом витамина D;
 - недоношенность;

- длительное исключительно грудное вскармливание;
- темный цвет кожи;
- уменьшение солнечной инсоляции: чрезмерное использование солнцезащитного крема, ношение закрывающей одежды, хронические болезни или частые госпитализации;
- низкое потребление продуктов, содержащих витамин D.

- Нарушение функции кишечника или нарушение всасывания:
 - целиакия;
 - недостаточность поджелудочной железы (например, муковисцидоз);
 - билиарная обструкция (например, желчная атрезия).
- Снижение синтеза или повышенное разрушение 25(OH)D или 1,25(OH)D:
 - хронические заболевания печени или почек;
 - прием лекарств (рифампицин, изониазид, противосудорожные препараты и др.).

В настоящее время для профилактики и лечения рахита используют водный раствор витамина D Аквадетрим. Следует отметить, что водные формы, в отличие от масляных, лучше всасываются и более предпочтительны для применения у недоношенных детей с незрелой пищеварительной системой, а также при наличии у ребенка сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, как то:

- синдром нарушенного кишечного всасывания в тонкой кишке (пищевая аллергия, экссудативная энтеропатия, целиакия);
- синдром холестаза;
- экзокринная недостаточность поджелудочной железы (относительная — реактивный панкреатит, синдром избыточного роста микробной флоры в тонкой кишке; абсолютная — муковисцидоз, синдром Швахмана–Даймонда);
- болезнь Крона, язвенный колит и др. [48].

Таким образом, для правильной коррекции недостаточности и дефицита витамина D требуется не только правильная интерпретация данных лабораторных исследований, но и уточнение общего состояния организма человека. Комплексный взгляд на проблему поможет устранить факторы, предрасполагающие к недостаточности и дефициту витамина D, и свести к минимуму отрицательные влияния гиповитаминоза D на организм.

REFERENCES

1. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 266–281.
2. Quesada J.M. Insuficiencia de calcifediol. Implicaciones para la salud. *Drugs of Today.* 2009; 45 (Suppl. A): 1–31.
3. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311: 1770–1773.
4. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 1063–1069.
5. Arnsen Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 1137–1142.

6. Pilz S., Marz W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H.P. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3927–3935.
7. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W. et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1174–1180.
8. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 1340–1349.
9. Danescu L.G., Levy S., Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine.* 2009; 35: 11–17.
10. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009; 205: 255–260.
11. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19: 468–483.
12. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A., Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 1595–1603.
13. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1730–1737.
14. Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohen Sonne. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1919; 45: 712–713.
15. Hess A.F., Unger L.J. The cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA.* 1921; 77: 39–41.
16. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009; 19 (2): 73–78.
17. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (3): 353–373.
18. Chun R.F., John S. Adams, Martin Hewison. Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *J. Endocrinol.* 2008; 198 (2): 261–269.
19. Chapuy M.C., Preziosi P., Maamer M., Arnaud S., Galan P., Hercberg S., Meunier P.J. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int.* 1997; 7: 439–443.
20. Holick M.F. Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (5): 210.
21. Malabanan A.O., Turner A.K., Holick M.F. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J. Clin. Densitometr.* 1998; 1: 201–204.
22. Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003; 22 (2): 142–146.
23. Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: Endocrinology. L.J. De Groot, J.L. Jameson (eds.). *Philadelphia: WB Saunders.* 2001. P. 1009–1028.
24. Dawson-Hughes B., Heaney R.P., Holick M.F., Lips P., Meunier P.J., Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos. Int. (Editorial).* 2005; 16: 713–716.
25. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Kifor O. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993; 366: 575–580.
26. Holick M.F., Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Sixth Edition. Chapter 17. M.J. Favus (ed.). *Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research.* 2006. P. 129–137.
27. Zaharova I.N., Korovina N.A., Borovik T.Je., Dmitrieva Ju.A. *Rahit i gipovitaminoz D — novyj vzgljad na davno sushhestvujushhuju problemu. Pos. dlja vrachej* [Rickets and vitamin D-resistant rickets — reconceptualization of then point. Guideline for doctors]. Moscow, 2011. 96 p.
28. Sahota O., Mundy M.K., San P., Godber I.M., Lawson N., Hosking D.J. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004; 35: 312–319.
29. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 18–28.
30. Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D Intoxication Associated with an Over-the-Counter Supplement. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (1): 66–67.
31. Adams J.S., Lee G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Ann. Int. Med.* 1997; 127: 203–206.
32. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M. MLM Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics.* 2009; 124: 362–370.
33. URL: http://www.aacc.org/events/annualmtgdirectory/Documents/AACC_12_Abstracts_B39-B117.pdf (B-75)
34. Rajah J., Haq A., Pettifor J.M. Vitamin D and calcium status in urban children attending an ambulatory clinic service in the United Arab Emirates. *Dermato-Endocrinol.* 2012; 4 (1): 1–5.
35. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Washington, DC: National Academy Press.* 2010.
36. Picciano M.F. Nutrient composition of human milk. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2001; 48: 53–67.
37. Wagner C.L., Greer F.R. 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.
38. Weisberg P., Scanlon K.S., Li R., Cogswell M.E. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 1697–1705.
39. Ward L.M., Gaboury I., Ladhani M., Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 2007; 177: 161–166.
40. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Ultraviolet light: a hazard to children. *Pediatrics.* 1999; 104: 328–333.
41. Webb A.R., Kline L., Holick M.F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 373–378.
42. Webb A.R., Pilbeam C., Hanafin N., Holick M.F. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet

to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 51: 1075–1081.

43. Lo C.W., Paris P.W., Clemens T.L., Nolan J., Holick M.F. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985; 42: 644–649.

44. Holick M.F. Vitamin D. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. M.E. Shils, M. Shike, A.C. Ross, B. Caballero, R.J. Cousins (eds.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006.

45. Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 1851–1858.

46. Compher C.W., Badellino K.O., Boullata J.I. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes. Surg.* 2008; 18: 220–224.

47. Munns C., Zacharin M.R., Rodda C.P., Batch J.A., Morley R., Cranswick N.E., Craig M.E., Cutfield W.S., Hofman P.L., Taylor B.J., Grover S.R., Pasco J.A., Burgner D. and Cowell C.T. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *MJA.* 2006; 185: 268–272.

48. Zaharova I.N., Jablochkova S.V., Dmitrieva Ju.A. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2013; 12 (2): 26–31.