

А.И. Хавкин<sup>1, 3</sup>, А.В. Налетов<sup>2</sup>, Д.И. Масюта<sup>2</sup>, Р.Ф. Махмутов<sup>2</sup><sup>1</sup> НИКИ детства, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация<sup>3</sup> НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

# Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы

## Контактная информация:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Статья поступила: 06.02.2024, принята к печати: 16.04.2024

На сегодняшний день патогенез воспалительных заболеваний кишечника остается не до конца изученным. Генетическая предрасположенность, нарушение иммунной регуляции, нарушение состава кишечной микробиоты, воздействие экологических факторов связаны с развитием воспаления слизистой оболочки кишечника и повышением эпителиальной проницаемости, что лежит в основе развития и прогрессирования заболевания. В научной литературе существует теория о том, что среди факторов окружающей среды дефицит витамина D увеличивает риск возникновения воспалительных заболеваний кишечника. Однако изучение роли витамина D в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта остается малоисследованной проблемой. В статье представлены современные сведения, касающиеся влияния витамина D на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, иммунную систему и кишечную микробиоту в контексте звеньев патогенеза воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, патогенез, витамин D, кишечная микробиота

**Для цитирования:** Хавкин А.И., Налетов А.В., Масюта Д.И., Махмутов Р.Ф. Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(2):58–62. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722>

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются группой хронических идиопатических рецидивирующих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и включают в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). На сегодняшний день генетическая предрасположенность, нарушение иммунной регуляции, кишечный дисбиоз и воздействие экологических факторов рассматриваются в качестве основных причин развития воспаления слизистой оболочки

кишечника и повышения эпителиальной проницаемости, что лежит в основе патогенеза заболевания [1, 2].

В современной научной литературе активно обсуждается теория о том, что среди факторов окружающей среды дефицит витамина D увеличивает риск развития ВЗК, особенно у генетически восприимчивых индивидуумов [3, 4]. Это согласуется с фактом, что дефицит витамина D рассматривается в качестве фактора риска развития различной хронической воспалительной и аутоиммунной патологии, учитывая противвос-

Anatoly I. Khavkin<sup>1, 3</sup>, Andrew V. Nalyotov<sup>2</sup>, Dmitry I. Masyuta<sup>2</sup>, Ravil F. Makhmutov<sup>2</sup><sup>1</sup> Research and Clinical Institute for Children, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation<sup>3</sup> Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

## Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review

The pathogenesis of inflammatory bowel diseases still remains unclear nowadays. Genetic disposition, impaired immune regulation, disturbance in intestinal microbiota composition, exposure to environmental factors are associated with the development of inflammation in intestinal mucosa and increased epithelial penetrance that define disease's development and progression. There is a theory in scientific literature that vitamin D deficiency (among other environmental factors) increases the risk of inflammatory bowel disease. However, the role of vitamin D in the development of gastrointestinal tract diseases remains poorly studied. This article presents current data on the vitamin D effect on the intestinal mucosa barrier function, on the immune system and on the intestinal microbiota in the context of inflammatory bowel diseases pathogenesis.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, pathogenesis, vitamin D, intestinal microbiota

**For citation:** Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Masyuta Dmitry I., Makhmutov Ravil F. Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):58–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722>

палительные и иммуномодулирующие свойства этого микронутриента [5].

### **ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D**

В человеческом организме витамин D в основном синтезируется в коже. Под воздействием ультрафиолетового излучения 7-дегидрохолестерин, содержащийся в коже, преобразуется в холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) [6]. Около 20% витамина D поступает в организм с пищей в двух формах: витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол), который находится в продуктах растительного происхождения, и витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол), присутствующий в продуктах животного происхождения (рыба жирных сортов, рыбий жир) [7]. Затем холекальциферол или эргокальциферол транспортируются в печень при помощи витамин-D-связывающего белка (VDBP) альфа-глобулина, вырабатываемого печенью. В печени витамин D-25-гидроксилаза (CYP2R1) участвует в превращении витамина D<sub>3</sub> в более активный метаболит — 25-гидроксивитамин D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] (кальцидиол) [8]. Именно кальцидиол принято рассматривать в качестве главной циркулирующей формы витамина D, а концентрация 25(OH)D в сыворотке крови является биомаркером обеспеченности организма данным микронутриентом [6]. В дальнейшем кальцидиол транспортируется в почки. Фермент 1 $\alpha$ -гидроксилаза (CYP27B1) катализирует превращение 25(OH)D<sub>3</sub> в 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> [1,25(OH)2D<sub>3</sub>] (кальцитриол), являющийся активной формой витамина D, оказывающий свои биологические эффекты путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR), который экспрессируется в различных органах, включая кишечник [8].

Витамин D — важный регулятор обмена фосфатов и кальция. Помимо воздействия на кости, витамин D обладает выраженной биологической активностью, модулируя иммунные процессы в слизистой оболочке, поддерживая целостность кишечного барьера [6, 8]. Ряд исследований посвящены изучению роли дефицита витамина D в патогенезе иммуноопосредованных хронических воспалительных заболеваний, включая ВЗК.

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

Дефицит витамина D на сегодняшний день считается пандемией. Согласно эпидемиологическим данным, низкая обеспеченность витамином D отмечается более чем у миллиарда человек во всем мире и встречается во всех возрастных группах [6, 9, 10].

Недостаточность витамина D определяется при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, а дефицит — менее 10 нг/мл [6]. Приведенные значения основаны на воздействии витамина D на костную систему, во время как минимальный уровень, необходимый для внекостных эффектов, определен менее четко.

Пациенты с ВЗК подвергаются повышенному риску развития дефицита витамина D ввиду различных факторов, включая нарушение всасывания питательных веществ и желчных кислот, ограничения в рационе питания (низкое потребление продуктов, богатых витамином D, таких как молочные продукты), лечение глюкокортикостероидами, избегание воздействия инсоляции в период проведения иммуносупрессивной терапии, воздействие генетических факторов [11].

Дефицит витамина D с высокой частотой встречается у пациентов с ВЗК. Установлено, что дефицит витамина D более выражен у пациентов с БК по сравнению с больными с ЯК [12]. Однако до настоящего времени неясно, существует ли реальная причинно-следственная связь между низкой

обеспеченностью витамином D и развитием кишечного поражения. Согласно результатам нескольких клинических исследований, проведенных у пациентов с ВЗК, установлена связь между дефицитом витамина D и активностью заболевания, рецидивирующим его течением, большим риском госпитализации и хирургического вмешательства [13–16].

Недавние исследования продемонстрировали защитную роль витамина D в развитии ВЗК благодаря его воздействию на восстановление целостности и функцию кишечного барьера, местные кишечные противовоспалительные и иммуномодулирующие реакции, а также влияние на кишечную микробиоту [15].

### **СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА КИШЕЧНИКА И ВИТАМИН D**

Сигнальный путь витамин D/VDR участвует в контроле проницаемости кишечного эпителия, регулируя экспрессию нескольких компонентов плотных контактов, включая окклюдины и клаудины, адгезивных соединений, высвобождение антимикробных пептидов и муцинов. Активация данного сигнального пути ингибирует киназы легкой цепи миозина (MLCK), индуцирующие разрушение плотных контактов [17–19]. Обнаружено, что витамин D снижает проницаемость кишечного эпителия за счет уменьшения индуцируемого липополисахаридами воспаления, оказывая потенциальный защитный эффект в отношении развития и прогрессирования ВЗК [20]. В моделях на эпителиальных клетках установлено, что, кроме экспрессии окклюдина и клаудина, кальцитриол увеличивает экспрессию кадгерина E-152 [11].

Вызванный особенностями приема пищи дефицит витамина D повышает проницаемость кишечника в экспериментальных моделях на мышах. Установлено увеличение тяжести колита, индуцированного декстрансульфатом натрия, в экспериментальной модели на мышах после удаления VDR на эпителиальных клетках [21]. И наоборот, индукция экспрессии эпителиального VDR снижала активность воспалительного процесса в слизистой оболочке [22].

В исследовании, проведенном С. J. Reynolds и соавт., изучавшими реакцию кишечника на введение 1,25(OH)2D в моделях на мышах, установлено, что зрелые энтероциты являются мишенями для воздействия 1,25(OH)2D как в двенадцатиперстной, так и в толстой кишках [23].

Полученные данные об экспериментальном колите в исследованиях на животных убедительно подтверждают ключевую роль сигнального пути витамин D/VDR в поддержании эффективного барьера слизистой оболочки.

Исследования, оценивающие экспрессию VDR у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми испытуемыми, показали противоречивые результаты. Так, в работе Y. G. Zhang и соавт. сообщалось об уменьшении экспрессии VDR при ВЗК в биоптатах слизистой оболочки кишки [21]. В свою очередь, в двух других исследованиях не выявлено достоверных различий между выборками, однако экспрессия VDR имела обратную взаимосвязь с активностью воспаления в слизистой оболочке [24, 25].

В недавно проведенном исследовании M. Garg и соавт. установлено, что экспрессия гена VDR и интенсивность иммуногистохимического окрашивания белка рецептора были сходными в различных сегментах кишечника и между пациентами с ВЗК, и в сравнении с группой контроля. Данные показатели имели обратную связь с интенсивностью воспаления, но взаимосвязь их с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови установлена не была [24].

Также выявлено, что передача сигналов витамин D/VDR, ингибируя активацию ядерного транскрипционного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B), играющего важную роль в поддержа-

нии воспаления при ВЗК, может предотвращать индукцию модулятора апоптоза, регулируемого p53 (PUMA), уровни которого коррелируют с тяжестью заболевания [25].

### ИММУННАЯ СИСТЕМА И ВИТАМИН D

Открытие наличия VDR в клетках иммунной системы и присутствие CYP27B1 в дендритных клетках и макрофагах позволило предположить, что 1,25(OH)2D оказывает регуляторное влияние на иммунную систему [26, 27].

Установлено, что кальцитриол индуцирует транскрипцию генов антимикробных пептидов, таких как кателицидин и дефензин  $\beta 2$ , в различных клеточных линиях человека, включая миелоидные клетки, моноциты/макрофаги и нейтрофилы [28]. Обнаружено, что в сыворотке крови концентрация 25(OH)D положительно коррелирует с уровнем кателицидина у пациентов с ЯК. Более того, обработка клеток толстой кишки человека 1,25(OH)2D индуцирует синтез кателицидина и интерлейкина (IL) 10, а также подавляет образование фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и рост *E. coli* [28].

В моделях на мышах, у которых в эксперименте отсутствовал VDR, установлена дефектная функция клеток Панета, что приводит к аутофагии, экзоцитозу гранул, снижению выработки антимикробных пептидов, таких как лизоцим и дефензин 4 [29, 30].

Витамин D также выполняет важную иммуномодулирующую роль в клетках Th1, Th2, Treg и Th17 [26, 31]. Установлено, что витамин D ингибирует экспрессию IL-12, IL-6 и Toll-подобных рецепторов в дендритных клетках, моноцитах и макрофагах, а также индуцируемую дендритными клетками активацию Т-клеток [25, 32]. Активация сигнального пути витамин D/VDR способствует изменению фенотипа Т-клеток от «эффекторного» к «регуляторному» и противовоспалительному за счет увеличения количества клеток Th2 и уменьшения дифференцировки клеток Th1 и Th17 [33]. Связывание витамина D с VDR задерживает продукцию Т-клетками таких цитокинов, как IL-2, интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ), IL-17 и TNF- $\alpha$ . И наоборот, кальцитриол индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 клетками Treg и Th2 [34], что имеет решающее значение для поддержания иммунной толерантности и гомеостаза иммунной системы. Данные реакции предотвращают развитие экспериментального колита в моделях на животных [34–36]. В моделях на мышах установлено, что внутриутробный дефицит витамина D и VDR приводит к уменьшению синтеза инвариантных естественных Т-киллеров, что в дальнейшем не поддается коррекции приемом витамина D [34].

Витамин D может оказывать влияние на активацию В-клеток, снижая выработку ими IgE и повышая синтез IL-10, модулируя адаптивные иммунные реакции [36].

### КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И ВИТАМИН D

Кишечная микробиота и синтезируемые ею метаболиты составляют важную часть барьера слизистой оболочки ЖКТ.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) демонстрирует, что вариации гена VDR человека имеют корреляционную связь с изменениями состава микробиоты кишечника [37], в то время как отсутствие VDR в клетках кишечника приводит к развитию дисбиоза у мышей [21].

Бактериальный микробиом не экспрессирует VDR, однако передача сигналов VDR в эпителиальных и иммунных клетках опосредует воздействие витамина D на кишечную микробиоту [34].

Установлено, что витамин D влияет на восприимчивость мышей к колиту, вызванному декстрансульфатом натрия, регулируя состояние микробиоты кишечника и количество Treg ROR $\gamma$ t/FoxP3<sup>+</sup> в толстой кишке [38].

Роль бактерий в модулировании уровня витамина D изучена лишь в нескольких исследованиях. На передачу сигналов VDR действительно влияют продуцируемые бактериями метаболиты, подобные бутирату, которые повышают уровень VDR в эпителиальных клетках в моделях на мышах [39]. В свою очередь, бутират, помимо того, что является основным энергетическим субстратом для клеток слизистой оболочки толстой кишки, усиливает межмолекулярное «сшивание» фибриновых цепей, процессы заживления, опосредованные трансклутаминой и нетрансклутаминой. Литохоловая кислота, другое внутрипросветное соединение, образующееся в результате метаболизма бактерий, подавляет выработку IL-2, индуцируя передачу сигналов VDR в Т-клетках [30]. Микробиота также может влиять на метаболизм витамина D через фактор роста фибробластов (FGF) 23 и экспрессию CYP27B1 [40].

В исследовании N. Naderpoog и соавт. установлено, что у взрослых с низкими сывороточными показателями кальцидиола, получавших саплементацию витамина D, наблюдалась более высокая численность рода *Lachnospira* и более низкая численность рода *Blautia*. Более того, у лиц с 25(OH)D >75 нмоль/л установлена повышенная численность рода *Coprococcus* и сниженная численность рода *Ruminococcus* по сравнению с лицами с 25(OH)D < 50 нмоль/л [41].

M. Bashir и соавт. в своем исследовании показали, что, хотя добавки витамина D могут модулировать микробиом верхних отделов ЖКТ, уменьшая количество условно-патогенных микроорганизмов, таких как  $\gamma$ -протеобактерии, включая *Pseudomonas* spp. и *Escherichia/Shigella* spp., и увеличивая обилие бактериального генома, подобные изменения не происходят в нижних отделах ЖКТ [42].

Схожие результаты были получены в исследовании N. Charoenngam и соавт., в котором наблюдалось дозозависимое увеличение количества полезных бактерий и уменьшение числа патогенных в образцах кала здоровых взрослых после приема витамина D<sub>3</sub> [43].

Представленные исследования показали, что витамин D по-разному влияет на состав кишечной микрофлоры, возможно, из-за различий в дозировке и продолжительности приема [44, 45]. Однако в обоих исследованиях был сделан вывод, что витамин D может существенно влиять на распределение микробиома кишечника. В работе H. Schäffler и соавт. установлено, что прием витамина D оказывал специфическое влияние на кишечные бактериальные сообщества у пациентов с БК за счет увеличения численности потенциально полезных штаммов, таких как *Alistipes*, *Barnesiella*, неклассифицированных *Porphyromonadaceae*, *Roseburia*, *Anaerotruncus*, *Subdoligranulum* и *Ruminococcaceae*. Авторы высказали предположение, что витамин D оказывает специфическое влияние на бактериальные сообщества при БК, а прием витамина D может иметь положительный эффект путем модуляции состава кишечной микробиоты, а также за счет увеличения количества потенциально полезных бактериальных штаммов [44]. Так, в исследовании M. Garg и соавт. было установлено, что прием витамина D (40 000 МЕ один раз в неделю) пациентами с ЯК в течение 8 нед не вызывал изменений в альфа-разнообразии, несмотря на небольшое снижение *Ruminococcus gnavus*. У пациентов наблюдалось увеличение *Enterobacteriaceae* без существенных изменений в *E. coli* и инвазивной *Fusobacterium nucleatum*. Несмотря на полученные результаты, в группе пациентов с ЯК установлено улучшение показателей маркеров воспаления (снижение уровня фекального кальпротектина, повышение альбумина и снижение тромбоцитов в крови), а также активности заболевания [45].

В исследовании, проведенном К. Soltys и соавт., оценивалась возможная связь между сезонностью уровня витамина D в сыворотке крови и изменениями в микробиоме у 87 больных с ВЗК. В летне-осенний период у пациентов отмечалось увеличение численности *Pedococcus* spp., *Clostridium* spp. и *Escherichia/Shigella* spp. Напротив, установлено уменьшение количества бактерий, связанных с воспалением, таких как *Eggerthella lenta*, *Fusobacterium* spp., *Helicobacter* spp. [46].

Таким образом, на сегодня проведено лишь небольшое количество исследований, посвященных изучению влияния витамина D на состояние кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК. При этом схемы исследований были неоднородны, а в испытаниях принимало участие небольшое число пациентов, что, возможно, является причиной получения противоречивых результатов.

На основании полученных в исследованиях данных можно предположить, что более высокая обеспеченность витамином D пациентов с ВЗК уменьшает воспаление слизистой оболочки кишечника и активность заболевания за счет влияния на проницаемость слизистой оболочки кишки, модуляции иммунного ответа и состава кишечной микробиоты. На данный момент трудно определить эффективную дозу саплементации витамина D у пациентов с ВЗК. Необходимы дальнейшие клинические исследования пациентов с ВЗК, оценивающие влияние витамина D на звенья патогенеза воспалительного процесса в кишке.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. — С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]
2. Хавкин А.И., Налетов А.В., Федулова Э.Н., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: алгоритмы диагностики и современные стратегии терапии // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 3. — С. 32–42. [Khavkin AI, Nalyotov AV, Fedulova EN, Marchenko NA. Inflammatory bowel diseases in children: diagnostic algorithms and modern therapy strategies. *Nutrition*. 2023;13(3):32–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-3-32-42>]
3. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647–659.e4. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>
4. Infante M, Fabbri A, Della-Morte D, Ricordi C. The importance of vitamin D and omega-3 PUFA supplementation: a nonpharmacologic immunomodulation strategy to halt autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(18):6787–6795. doi: [10.26355/eurrev\\_202209\\_29780](https://doi.org/10.26355/eurrev_202209_29780)
5. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial — Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4048–4052. doi: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_20876](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20876)

#### DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**А.И. Хавкин** — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

**А.В. Налетов** — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы, редактирование статьи.

**Д.И. Масюта** — оформление списка литературы, участие в написании статьи.

**Р.Ф. Махмутов** — оформление списка литературы, участие в написании статьи.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Anatoly I. Khavkin** — literature review on the manuscript topic, manuscript writing, working with reference list, manuscript editing.

**Andrew V. Nalyotov** — literature review on the manuscript topic, manuscript writing, working with reference list, manuscript editing.

**Dmitry I. Masyuta** — reference list preparation, manuscript writing.

**Ravil F. Makhmutov** — reference list preparation, manuscript writing.

#### ORCID

**А.И. Хавкин**

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

**А.В. Налетов**

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

**Д.И. Масюта**

<https://orcid.org/0000-0002-7880-8056>

**Р.Ф. Махмутов**

<https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

6. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России и др. — М.: ПедиатрЪ; 2018. — 96 с. [Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii". The Union of Pediatricians of Russia. Moscow: Peditr; 2018. 96 p. (In Russ).]

7. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н. и др. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66 — № 2. — С. 78–84. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84> [Kondratyeva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, et al. Assessment of vitamin D supply in children of Moscow and the Moscow Region. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):78–84. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84>]

8. Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Дорошенко И.В. и др. Витамин D и эпигеном основные дефиниции, механизмы и клинические эффекты // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — № 9. — С. 209–221. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-209-221> [Khavkin AI, Loshkova EV, Doroshenko IV, et al. Vitamin D and the epigenome: basic definitions, mechanisms and clinical effects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(9):209–221. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-209-221>]

9. Налетов А.В. Обеспеченность витамином D детей с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами // *Children's medicine of the North-West*. — 2022. — Т. 10. — № 2. — С. 58–62. [Nalyotov AV. The assessment of vitamin d sufficiency in children with functional abdominal pain disorders living in

- conditions of military conflict. *Children's medicine of the North-West*. 2022;10(2):58–62. (In Russ.)
10. Налетов А.В., Свистунова Н.А., Вакуленко М.В. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни с аллергиями к белкам коровьего молока, проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2020. — № 1. — С. 18–22. — doi: <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10004> [Nalyotov AV, Svistunova NA, Vakulenko MV. The availability of vitamin d in children first year with cow's milk proteins allergy living in conditions of military conflict in the donbass. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2020;(1):18–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2020-10004>]
11. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: mechanism to management. *Nutrients*. 2019;11(5):1019. doi: <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.15.846>
12. Abreu MT, Kantorovich V, Vasiliauskas EA, et al. Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut*. 2004;53(8):1129–1136. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.036657>
13. Law AD, Dutta U, Kochhar R, et al. Vitamin D deficiency in adult patients with ulcerative colitis: Prevalence and relationship with disease severity, extent, and duration. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(1):6–14. doi: <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00932-z>
14. Burrelli Scotti G, Afferri MT, De Carolis A. Factors affecting vitamin D deficiency in active inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*. 2019;51(5):657–662. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.11.036>
15. Wu Z, Liu D, Deng F. The Role of vitamin D in immune system and inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:3167–3185. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S363840>
16. Rasouli E, Sadeghi N, Parsi A, et al. Relationship between Vitamin D deficiency and disease activity in patients with inflammatory bowel disease in Ahvaz, Iran. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:419–425. doi: <https://doi.org/10.2147/CEG.S254278>
17. Sun J, Zhang YG. Vitamin D receptor influences intestinal barriers in health and disease. *Cells*. 2022; 11(7):1129. doi: <https://doi.org/10.3390/cell11071129>
18. Chen SW, Wang PY, Zhu J, et al. Protective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction injury in caco-2 cell. *Inflammation*. 2015; 38(1):375–383. doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0041-9>
19. Du J, Chen Y, Shi Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2495–2506. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000526>
20. Lee C, Lau E, Chusilp S, et al. Protective effects of vitamin D against injury in intestinal epithelium. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(12):1395–1401. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04586-y>
21. Wu S, Zhang YG, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015;64(7):1082–1094. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436>
22. Liu W, Chen Y, Golan MA, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest*. 2013; 123(9):3983–3996. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI65842>
23. Reynolds CJ, Koszewski NJ, Horst RL, et al. Localization of the 1,25-dihydroxyvitamin d-mediated response in the intestines of mice. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;186:56–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.009>
24. Garg M, Royce SG, Tikellis C, et al. The intestinal vitamin D receptor in inflammatory bowel disease: Inverse correlation with inflammation but no relationship with circulating vitamin D status. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284818822566. doi: <https://doi.org/10.1177/1756284818822566>
25. Qiu W, Wu B, Wang X, et al. PUMA-mediated intestinal epithelial apoptosis contributes to ulcerative colitis in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011;121(5):1722–1732. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI42917>
26. Махмутов Р.Ф., Лихобабина О.А., Налетов А.В. Современный взгляд на роль витамина D в патогенезе развития заболеваний у детей (обзор литературы) // *Медико-социальные проблемы семьи*. — 2022. — Т. 27. — № 3. — С. 117–123. [Makhmutov RF, Likhobabina OA, Nalyotov AV. Modern view on the role of vitamin d in the pathogenesis of diseases in children (literature review). *Medical and Social Problems of Family*. 2022;27(3):117–123. (In Russ.)]
27. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5:151. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
28. Gubatan J, Mehigan GA, Villegas F, et al. Cathelicidin mediates a protective role of vitamin D in ulcerative colitis and human colonic epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(6):885–897. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz330>
29. Lu R, Zhang YG, Xia Y, et al. Paneth cell alertness to pathogens maintained by vitamin D receptors. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1269–1283. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.015>
30. Pols TWH, Puchner T, Korkmaz HI, et al. Lithocholic acid controls adaptive immune responses by inhibition of Th1 activation through the vitamin D receptor. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176715. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176715>
31. Székely JI, Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):683–704. doi: <https://doi.org/10.1586/ers.12.57>
32. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012;188(5):2127–2135. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412>
33. Bouillon R, Lieben L, Mathieu C. Vitamin D action: lessons from VDR and Cyp27b1 null mice. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10(Suppl 2):354–366.
34. Yu S, Cantorna MT. Epigenetic reduction in invariant NKT cells following in utero vitamin D deficiency in mice. *J Immunol*. 2011;186(3):1384–1390. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002545>
35. Zhou Q, Qin S, Zhang J, et al. 1,25(OH)(2)D(3) induces regulatory T-cell differentiation by influencing the VDR/PLC-γ1/TGF-β1/pathway. *Mol Immunol*. 2017;91:156–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.09.006>
36. James J, Weaver V, Cantorna MT. Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B Cell intrinsic and extrinsic mechanisms. *J Immunol*. 2017;198(3):1164–1171. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601213>
37. Wang J, Thingholm LB, Skiecevicie J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in Vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet*. 2016;48(11):1396–1406. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3695>
38. Cantorna MT, Lin YD, Arora J, et al. Vitamin D regulates the microbiota to control the numbers of RORγt/FoxP3+ regulatory T Cells in the colon. *Front Immunol*. 2019;10:1772. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01772>
39. Wu S, Zhang YG, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*. 2015;64(7):1082–1094. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436>
40. Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, et al. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through Fibroblast growth factor 23. *Front Immunol*. 2018;9:408. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00408>
41. Naderpoor N, Mousa A, Fernanda Gomez Arango L, et al. Effect of vitamin D supplementation on faecal microbiota: a randomised clinical trial. *Nutrients*. 2019;11(12):2888. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11122888>
42. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr*. 2016;55(4):1479–1489. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0966-2>
43. Charoenngam N, Shirvani A, Kalajian TA, et al. The effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *Anticancer Res*. 2020;40(1):551–556. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13984>
44. Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis*. 2018; 19(4):225–234. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12591>
45. Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(8):963–972. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy052>
46. Soltys K, Stuchlikova M, Hlavaty T, et al. Seasonal changes of circulating 25-hydroxyvitamin D correlate with the lower gut microbiome composition in inflammatory bowel disease patients. *Sci Rep*. 2020;10(1):6024. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62811-4>