

Перебіг гестаційного процесу у вагітних з нестачею або дефіцитом вітаміну D

В.І. Пирогова, Н.І. Жемела

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наведені дані щодо сучасних поглядів на роль вітаміну D у забезпеченні різноманітних функцій організму і, зокрема, ролі дефіциту вітаміну D у розвитку ускладнень вагітності. Вивчення рівня вітаміну D у сироватці крові вагітних засвідчило недостатність вітаміну D у 82,5% вагітних з різним індексом маси тіла, а дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH) D менше 20 нг/мл) у кожній третій вагітній цієї категорії. Установлено на даний час багатогранність функцій вітаміну D, з одного боку, і наявність низки акушерських та перинатальних ускладнень, що асоціюються з його дефіцитом в організмі, з іншого боку, вимагають скринінгового і цілеспрямованого обмеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові з його подальшою корекцією.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, ускладнення вагітності, корекція вмісту вітаміну D.

Вивчення вітаміну D почалося у 1913 р., коли Е. McCollum і співавтори виявили в риб'ячому жирі «жиророзчинний фактор зростання», який згодом був названий вітаміном D і у 1924 р. виділений (ергостерин) з рослинної олії під впливом ультрафіолетових променів. У 60-х роках XX ст. було встановлено наявність в тканинах полярних метаболітів вітаміну D₃, яким притаманна більш висока біологічна активність, ніж вихідний вітамін. І якщо до 80-х років XX ст. історія вітаміну D зводилася до вивчення механізмів регуляції засвоєння кальцію і фосфору в кістках, то з виявленням рецепторів до вітаміну D в різних тканинах організму, почалося інтенсивне вивчення його ролі у регуляції роботи імунної та серцево-судинної систем, перебігу вагітності, розвитку плода і новонародженого, онкопротекції. В останні роки встановлено, що рецептори вітаміну D₃ (VDR) присутні більше ніж у 30 органах і тканинах організму, що забезпечує його плейотропний ефект і водночас формує уявлення про вітамін D як про D-гормон, що забезпечує ефект на геномному і негеномному рівнях [2–4, 6].

Вітамін D є збірним терміном, який об'єднує ергокальциферол (D₂) і холекальциферол (D₃) – близькі за хімічною структурою сполуки, що належать до жиророзчинних вітамінів. Ергокальциферол (D₂) надходить в організм з їжею, включається в хіломікрони і транспортується лімфатичною системою у венозний кровотік, проходячи аналогічні з холекальциферолом етапи метаболізму. До продуктів харчування, які багаті на ергокальциферол, належать риб'ячий жир, печінка, яечний жовток, яловичина, кукурудзяна олія, вершкове масло, коров'яче молоко, однак з їжею надходить 10–20% від добової потреби у вітаміні D [4]. Холекальциферол (D₃) утворюється в мальпігівому шарі епідермісу шкіри з 7-дегідрохолестерину в ході неферментативної, залежної від ультрафіолетового світла, реакції фотолізу, при цьому активність процесу знаходиться в прямій залежності від інтенсивності опромінення і в зворотній – від ступеня пігментації шкіри. З віком вміст 7-дегідрохолестерину в епідермісі знижується, відповідно синтез вітаміну D₃ зменшується – після 65 років він може знижуватися більше ніж в 4 рази [1, 15]. В епідермісі холекальциферол зв'язується з вітамін-D-зв'язувальним білком, до 70% з кровотоку поглинається печінкою, а частина депонується в адипоцитах підшкірної жирової клітковини.

Депозит холекальциферолу організм використовує протягом зими, коли його синтез знижений. При ожирінні холекальциферол депонується в більш глибоких шарах підшкірної жирової клітковини, що ускладнює його біодоступність [2]. Перетворення 25(OH)D₃ в найбільш активний метаболіт, 1,25-дигідроксивітамін D₃ (1,25(OH)₂D₃), каталізується ферментом 25(OH)D-1- α -гідроксилази, який кодується геном CYP27B1 і міститься переважно в нирках, але також і в багатьох інших органах і тканинах [2, 8, 10], включаючи нормальні і пухлинні клітини епітелію шкіри, травного тракту, чоловічих і жіночих статевих органів, а також остеобласти і остеокласти, клітини судинної, центральної нервової та імунної систем. Інтенсивність внутрішньоклітинного синтезу цього метаболіту в клітинах залежить переважно від рівня 25(OH)D₃ в навколишніх тканинах і не пов'язана з концентрацією 1,25(OH)₂D₃ в системному кровотоці [2]. Найбільш активний метаболіт вітаміну D (1,25(OH)₂D₃) зв'язується з високоафінним ядерним рецептором до вітаміну D (VDR), який регулює експресію генів [2, 5].

Таким чином, при низькій сироватковій концентрації 25(OH) D₃ активність 25(OH)D-1- α -гідроксилази може бути недостатньою для підтримки тканинного рівня 1,25(OH)₂D₃, достатнього для ефективного регулювання автокринної і паракринної функцій, а також для росту і функціонування клітин. Це пояснює наявність негативного зв'язку між сироватковою концентрацією 25(OH)D₃ та низкою хронічних захворювань [6, 14].

Термін 25(OH)D використовують для позначення суми 25(OH)D₃ і 25(OH)D₂. Таким чином, його концентрація у сироватці крові відображає сумарну кількість синтезованого в організмі і отриманого з їжею вітаміну D, і є загально визначеним прямим лабораторним індикатором рівня вітаміну D у конкретній людині. За кількісними критеріями найбільш поширеною є класифікація, де оптимальним для здоров'я рівнем 25(OH)D є рівень вище 30 нг/мл (75 нмоль/л), або 30–60 нг/мл; недостатність вітаміну D визначається в межах 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л); дефіцитом вітаміну D вважається рівень менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л) [12]. Інтоксикація вітаміном D розвивається при рівні 25(OH)D в крові вище 150–200 нг/мл (375–500 нмоль/л).

Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну – одна з основних і найбільш вивчених функцій вітаміну D, реалізація якої відбувається головним чином на рівні трьох органів-мішеней – кишечника, нирок і скелетної системи [1–3]. Кальцитріол разом з паратгормоном і кальцитоніном традиційно об'єднують в групу кальцій-регулювальних гормонів, важливою функцією яких є підтримання в плазмі крові фізіологічного рівня кальцію за рахунок як прямого, так і опосередкованого впливу на органи-мішені. Різні біологічно активні форми вітаміну D беруть участь у регуляції одних і тих самих процесів кальцієвого метаболізму в різних його ланках. Дефіцит вітаміну D робить свій внесок у порушення рухової активності та координації рухів пацієнтів похилого віку, що, як наслідок, підвищує ризик їхнього падіння [12].

Ефект вітаміну D і його активних метаболітів відносно імунної системи реалізується головним чином на рівні клітин – лімфоцитів і моноцитів/макрофагів [5]. У клітинах у вогнищі запалення відзначається локальне підвищення концентрації ак-

тивних метаболітів вітаміну D, що має виражений захисний характер [7]. У деяких дослідженнях встановлено, що при рівні 25(OH)D в сироватці крові вище 30 нг/мл гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів зустрічаються достовірно рідше, ніж при значеннях 25(OH)D менше ніж 10 нг/мл [11, 19].

Адекватний фотосинтез вітаміну D3 у шкірі розглядається як важливий антиканцерогенний чинник, а також як додатковий чинник у подоланні толерантності до глюкози, в боротьбі з ожирінням. На даний час встановлено зворотний зв'язок рівня 25(OH)D і низки онкологічних захворювань: раку репродуктивних органів (грудний залози, матки, яєчників), колоректального раку тощо [3, 6, 9]. Так, наприклад, за даними епідеміологічного аналізу, встановлено зниження ризику колоректального раку вдвічі при концентрації 25(OH)D більше 30 нг/мл (80 нмоль/л) [20]; підвищення рівня 25(OH)D в плазмі до значень 30–50 нг/мл співвідноситься зі зменшенням ризику раку грудної залози на 30–50% у жінок в постменопаузі, раку яєчників – на 20–25%, раку ендометрія – на 35 [9]. У клінічних дослідженнях, що проводяться протягом останніх років, встановлено, що призначення вітаміну D в дозі 1100 МО/добу спричинює зниження відносного ризику розвитку раку на 60% [20].

Вітамін D бере участь у регуляції інтестинального гомеостазу, проникності кишкової стінки, бактеріальної колонізації комменсалами, патогенної інвазії, секретії протимікробних пептидів [3, 12, 21]. Триває вивчення взаємозв'язку дефіциту вітаміну D з розвитком цукрового діабету, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії [14]. Зниження концентрації вітаміну D3 пов'язане зі збільшенням ризику метаболічного синдрому, включаючи артеріальну гіпертензію, а нормалізація рівня вітаміну D може знизити систолічний артеріальний тиск і таким чином зменшити ризик розвитку серцево-судинних захворювань [11, 14].

Опубліковано низку робіт, в яких продемонстрований взаємозв'язок низького рівня вітаміну D з розвитком депресії, сезонно-емоційної лабільності, когнітивними порушеннями, хворобою Паркінсона тощо. Було також продемонстровано, що низька сироваткова концентрація 25(OH)D є важливим прогностичним фактором смертності від різних причин [6, 14].

За даними вітчизняних авторів, факторами розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України є жіноча стать, ожиріння (індекс маси тіла – ІМТ понад 35 кг/м²), дефіцит маси тіла (ІМТ менше від 18,5 кг/м²), зимова пора року та проживання не в Південному регіоні країни [1]. Даними багатьох авторів підтверджується обернений зв'язок між рівнем 25(OH)D та ІМТ понад 30 кг/м²: ожиріння асоціюється з дефіцитом вітаміну D [3, 6, 10].

До груп ризику розвитку дефіциту вітаміну D належать пацієнти із синдромом мальабсорбції жирів та хворі, які перенесли бариатричні операції (хірургічна корекція ожиріння); з нефротичним синдромом, первинним гіперпаратиреозом [15]; пацієнти, які застосовують низку лікарських засобів, включаючи протисудомні, глюкокортикоїди, препарати для лікування ВЛ/СНІДу [2, 3, 10, 12].

Привертають увагу отримані нещодавно надзвичайно важливі дані щодо взаємозв'язку вітамін-D-статусу організму з розвитком патології вагітності, періоду новонародженості та деякою гінекологічною патологією.

Вагітність призводить до помітних змін метаболізму вітаміну D [3]. Передбачається, що активний гормональний метаболіт 1,25(OH)₂D відіграє важливу роль у функціонуванні системи мати–плацента–плід. При фізіологічній вагітності концентрація циркулюючого в материнській крові 1,25(OH)₂D підвищується вже з I триместру. Локальна продукція 1,25(OH)₂D може бути особливо важливою для підвищення його рівня на перших етапах вагітності, оскільки виявлено, що ак-

тивність 1α-гідроксилази в децидуальній оболонці і плаценті досягає максимальних значень під час перших двох триместрів. Обґрунтовується твердження, що локальна активація вітаміну D впливає на імплантацію: частково через імуномодулювальні ефекти 1,25(OH)₂D, а частково шляхом регуляції генів-мішеней, пов'язаних з імплантацією. На сьогодні доведено, що 1,25(OH)₂D стимулює активність супресорних T-регуляторних клітин, які зумовлюють імунологічну толерантність і процеси, пов'язані з нормальною імплантацією. Припускається, що під час вагітності 1,25(OH)₂D відіграє важливу роль в переключенні імунної відповіді у бік домінування Th2, оскільки in vitro 1,25(OH)₂D інгібує секрецію цитокінів типу Th1 і підвищує секрецію цитокінів типу Th2. Ймовірно, вітамін D і Са здійснюють свій вплив на імунну регуляцію синергічно, а адекватне споживання Са може бути необхідною умовою для реалізації ефектів 1,25(OH)₂D.

Раннє підвищення рівня 1,25(OH)₂D можна пояснити його впливом на забезпечення повноцінного процесу імплантації, оскільки необхідність задовольняти підвищене споживання Са для мінералізації скелета плода мала би підвищувати потребу у вітаміні D тільки на пізніх термінах вагітності. Дефіцит вітаміну D під час вагітності може не тільки погіршувати стан скелета у матері і плода, але й підвищувати ризик прееклампсії, інсулінорезистентності, гестаційного цукрового діабету, цукрового діабету I типу, метаболічного синдрому, макросомії, неонатальної гіпокальціємії [2, 3, 6, 10, 12, 13, 16, 17].

У порівнянні з фізіологічною вагітністю прееклампсія характеризується значними змінами метаболізму Са і вітаміну D. Отримані дані свідчать, що імуномодулювальні властивості вітаміну-гормону D можуть відігравати ключову роль у підтримці імунологічної толерантності під час вагітності, а забезпечення адекватного споживання вітаміну D може сприяти попередженню прееклампсії [13].

У зв'язку з накопиченням даних щодо взаємозв'язку акушерської та перинатальної патології і дефіцитом вітаміну D, зрозуміло стає необхідність оцінювання забезпеченості організму вітаміном D на етапі преекспозиції та протягом гестаційного періоду. Американська асоціація педіатрів (2008) [20] і Ендокринне товариство США (2011) [15], заявляючи про виняткову роль вітаміну D для нормального розвитку плода і гестаційного процесу як особливого чинника ризику його дефіциту, рекомендували визначення рівня 25(OH)D в сироватці крові всім вагітним.

Ураховуючи, що визначення рівня вітаміну D3 на даний час не входить у стандарти обстеження та моніторингу перебігу вагітності, а до ризиків дефіциту вітаміну D під час вагітності відносять розвиток прееклампсії, інсулінорезистентності, гестаційного цукрового діабету, нам вдалося актуальними оцінити рівень вітаміну D3 у вагітних із різною масою тіла і співвіднести отримані дані щодо рівня вітаміну з розвитком гестаційного цукрового діабету.

Мета дослідження: оцінювання рівня вітаміну D у вагітних з різним ІМТ та його ймовірного взаємозв'язку з розвитком гестаційного діабету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 40 вагітних у терміні гестації 30–32 тиж віком від 21 до 38 років (середній вік 27,4±2,7 року). За ІМТ до вагітності вагітні були поділені на три групи: ІМТ 20–26 кг/м² – норма, ІМТ 27–29 кг/м² – стадія передожиріння та ІМТ 29–35 кг/м² – ожиріння.

Усі вагітні були постійними мешканками міста Львова і Львівської області. Регіональними особливостями Західного регіону України, до якого належить Львівська область, є низка кількість годин сонячної інсоляції протягом року (1750 год). Середньорічний рівень сонячного випромінювання за день у Львівській області (сонячна стала) протягом місяця складає

Рівень 25(OH)D у вагітних з різним ІМТ до вагітності

Рівень 25(OH)D, нг/мл	Контрольна група		Групи вагітних	
	ІМТ			
	20-26,9 кг/м ² (n=10)	20-26,9 кг/м ² (n=14)	27-29,9 кг/м ² (n=12)	30-35 кг/м ² (n=14)
≥30	7 (70,0%)	5 (35,7%)	2 (16,7%)	-
21-29	3 (30,0%)	9 (64,3%)	6 (50,0%)	8 (57,1%)
<20	-	-	4 (33,3%)	6 (42,9%)

2,92 (кВт/год/м²/день), що у 1,2–1,3 разу менше, ніж у центральних та південних регіонах України. Для уникнення впливу сезонного фактора на середній рівень 25(OH)D у сироватці крові вагітних обстеження проводили в період з серпня до жовтня, коли, за даними літератури, має місце найбільший рівень вітаміну D в організмі.

Дослідження рівня 25(OH)D у сироватці крові проводили імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 за тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія). Скринінг та встановлення діагнозу гестаційного діабету проводили згідно з наказом № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Недостатність (29–20 нг/мл) або дефіцит (менше 20 нг/мл) вітаміну D виявлена у 82,5% обстежених вагітних у порівнянні з 30% серед невагітних жінок аналогічного віку (p<0,05).

Найбільша частка вагітних з достатнім рівнем забезпеченості вітаміном D концентрувалась у групі вагітних з ІМТ 20–26 кг/м², при цьому зростання частки вагітних з недостатністю вітаміну D збільшувалась зі зростанням ІМТ (p<0,05) (таблиця).

Рівень 25(OH)D 25,8±2,3 нг/мл свідчив про недостатність вітаміну D у 9 (64,3%) вагітних із ІМТ 20–26 кг/м² (p<0,05) порівняно з рівнем 25(OH)D 38,6±3,2 нг/мл у невагітних жінок аналогічного віку та ІМТ, у той самий час у цій групі вагітних не виявлено жодного випадку дефіциту вітаміну D.

Слід зазначити, що частота дефіциту вітаміну D була вірогідно вищою у вагітних з надлишковою масою тіла

(ІМТ 27–29,9 кг/м²) та ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) та становила відповідно 33,3% та 42,9% (p<0,01). При цьому рівень 25(OH)D, який відповідав дефіциту вітаміну D, коливався від 20,1 до 17,6 нг/мл і складав в середньому 19,4 ± 1,4 нг/мл.

Гестаційний діабет серед обстежених вагітних був діагностований у 5 випадках. Аналіз рівня забезпеченості організму вітаміном D у цих пацієнток свідчить, що у всіх випадках мав місце дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D 16,7±1,2 нг/мл), при цьому у двох вагітних мала місце надлишкова маса тіла, а у трьох – ожиріння II ступеня.

Обмежений контингент обстежених вагітних не дозволяє зробити остаточні висновки, однак дає можливість припустити, що ризик розвитку гестаційного діабету корелює з надлишковою масою тіла та дефіцитом вітаміну D.

ВИСНОВКИ

1. Недостатність вітаміну D виявляється у 82,5% вагітних з різним індексом маси тіла, а дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D менше 20 нг/мл) спостерігається у кожній третій вагітній цієї категорії.

2. Для вагітних з гестаційним діабетом є характерним дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D 16,7±1,2 нг/мл), при цьому у переважній кількості вагітних відзначається ожиріння I–II ступеня.

3. Установлена в даний час багатогранність функцій вітаміну D, з одного боку, і наявність низки акушерських та перинатальних ускладнень, що асоціюються з його дефіцитом в організмі, з іншого боку, вимагають скринінгового і цілеспрямованого обстеження вагітних на вміст вітаміну D у сироватці крові з його подальшою корекцією.

**Течение гестационного процесса у беременных с недостаточностью или дефицитом витамина D
В.И. Пирогова, Н.И. Жемела**

В статье приведены данные о современных взглядах на роль витамина D в обеспечении разнообразных функций организма и, в частности, роли дефицита витамина D в развитии осложненной беременности. Изучение уровня витамина D в сыворотке крови беременных показало недостаточность витамина D у 82,5% беременных с разным индексом массы тела, а дефицит витамина D (уровень 25(OH)D менее 20 нг/мл) – у каждой третьей беременной этой категории. Установленная в настоящее время многогранность функций витамина D, с одной стороны, и наличие ряда акушерских и перинатальных осложнений, ассоциированных с его дефицитом в организме, с другой стороны, требуют скринингового и целенаправленного обследования беременных на содержание витамина D в сыворотке крови с его последующей коррекцией.

Ключевые слова: дефицит витамина D, осложнения беременности, коррекция содержания витамина D.

**The course of gestational process in pregnant women with lack or deficiency of vitamin D.
V.I. Pyrohova, N.I. Zhemela**

The article presents data on the current views on the role of vitamin D in providing various functions and, in particular, the role of vitamin D deficiency in the development of pregnancy complications. The study of vitamin D in the blood serum of pregnant women showed a lack of vitamin D in 82.5% of pregnant women with different body mass index, and a deficiency of vitamin D (rate 25 (OH) D less than 20 ng / ml) – every third pregnant this category. Established in the present diversity of functions of vitamin D, on the one hand, and the presence of a number of obstetric and perinatal complications associated with its deficiency in the body, on the other hand, require screening and targeted screening of pregnant women for vitamin D in serum with its subsequent correction.

Key words: deficiency of vitamin D, pregnancy complications, correction of vitamin D.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Жемела Наталия Игоревна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / Поворознюк В.В., Балацька Н.І. // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2012. – № 4 (08).
2. Шварц Г.Я. Вітамин D и D-гормон. – М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.
3. Шилін Д.Е. Вітамін-гормон D в клініці XXI століття: плейотропные ефекти і лабораторна оцінка (лекція) // *Клінічна лабораторна діагностика.* – 2010. – № 12. – С. 17–23.
4. Adams J.S. Update in Vitamin D / J.S. Adams // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 471–478.
5. Baeke F. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 482–496.
6. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D / D. Bikle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 26–34.
7. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways / Bikle D. // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2009. – Vol. 7. – P. 58–63.
8. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase / Zehnder D., Bland R., Williams M.C. [і співавт.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 888–894.
9. Garland C.F. Vitamin D for cancer prevention: global perspective / Garland C.F. // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 468–483.
10. Holick M.F. Vitamin D deficiency / M.F. Holick // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 266–281.
11. Holick M.F. The vitamin D epidemic and its health consequences / M.F. Holick // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135, № 11. – P. 2739S–2748S.
12. Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D / M.F. Holick // *Clinic Rev. Bone. Miner. Metab.* – 2009. – Vol. 7. – P. 2–19.
13. Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis / E. Hyppönen // *Nutrition reviews.* – 2005. – Vol. 63, N 7. – P. 225–232.
14. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality / Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. [і співавт.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1340–1349.
15. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. – 2011. – 1132 p.
16. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // *Med. Hypotheses.* – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 71–75.
17. Maghbooli Z. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy / Z. Maghbooli, A. Hossein-Nezhad // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 27–32.
18. Prosser D.E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D.E. Prosser, G. Jones // *Trends Biochem Sci.* – 2004. – Vol. 29, № 12. – P. 664–673.
19. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function / J. Sun // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 591–595.
20. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial / J.M. Lappe, D. Travers-Gustafson, K.M. Davies [і співавт.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. – Vol. 85. – P. 1586–1591.
21. Wagner C.L. 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 / Wagner C.L., Greer F.R. // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122, N 5. – P. 1142–1152.
22. Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? / A. Zitterman // *Br. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 89. – P. 552–572.

Статья поступила в редакцию 15.06.2015