
МАТЕРИАЛЫ**VI Межрегиональной научно-практической конференции
«Актуальные проблемы педиатрии, детской эндокринологии и неонатологии»,
посвященной памяти заслуженного деятеля науки РСФСР,
доктора медицинских наук, профессора
Анны Тимофеевны Петряевой**

УДК 616.43/616.1/615.035.3

14.01.08 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.25

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РИСКОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)**
© **Виноградова Е.В., Макарова О.Ю., Королева А.Е., Бекезин В.В., Муравьев А.А.**
*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

В статье представлен обзор литературных данных о взаимосвязи дефицита витамина D с метаболическими и сердечно-сосудистыми рисками, ассоциированными с ожирением, у детей и подростков. Витамин D, являющийся гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и полиорганными эффектами, по праву может быть отнесен к числу микронутриентов, играющих в патогенезе ожирения немаловажную роль. Комбинация геномных и негеномных механизмов влияния активных метаболитов витамина D на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения.

Ключевые слова: ожирение, витамин D, метаболические и сердечно-сосудистые риски, дети и подростки

**RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND THE METABOLIC RISKS ASSOCIATED
WITH OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS (REVIEW)****Vinogradova E.V., Makarova O.Yu., Koroleva A.E., Bekezin V.V., Muravyev A.A.***Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russia**Abstract*

The article presents a review of the literature data on the relationship of vitamin D deficiency with metabolic and cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. Vitamin D, which is a hormone-like compound with a complex multi-stage metabolism and multi-organ effects, can rightfully be attributed to the number of micronutrients that play an important role in the pathogenesis of obesity. The combination of genomic and non-genomic mechanisms of the effect of active vitamin D metabolites on various parts of the pathogenesis of insulin resistance and its associated metabolic effects, as well as its significant role in the regulation of the immune response, lead to the fact that cholecalciferol deficiency can be considered as a serious predictor of the formation of severe forms and complications of obesity.

Keywords: obesity, vitamin D, metabolic and cardiovascular risks, children and adolescents

Введение

Ожирение является одной из глобальных проблем современного здравоохранения, причем в последние десятилетия отмечается неуклонный рост его распространенности, приобретающий в большинстве стран характер неинфекционной пандемии [20, 44]. Попытки ограничить или как минимум снизить темпы роста распространенности ожирения в детском возрасте находятся в фокусе внимания различных специалистов (педиатров, детских эндокринологов, детских кардиологов и др.).

Жировая ткань продуцирует жирные кислоты, гормоны, адипокины и цитокины (лептин, адипонектин, ФНО-альфа, резистин и др.). Адипокины, влияя на аппетит (количество поглощаемых продуктов), регулируют гомеостаз жировой массы, липидный и углеводный обмен, сосудистое ремоделирование, чувствительность к инсулину. Увеличение количества жировой ткани ведет к формированию инсулинорезистентности, при этом гипертрофированные адипоциты повышают продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкинов 1, 6), что в свою очередь ведет к активации макрофагов и запускает воспалительную реакцию [29]. Параллельно с актуализацией проблемы ожирения в детском возрасте наблюдается всплеск интереса к витамину D – микронутриенту, играющему важную роль в регуляции гормонально-метаболического гомеостаза организма.

Проблема обеспеченности витамином D детей и подростков относится к числу глобальных и на протяжении последних десятилетий активно изучается учёными многих стран, включая Российскую Федерацию. Прогрессирование дефицита витамина D отмечается даже в относительно обеспеченных европейских странах [44], что, по мнению, большинства исследователей связано с «вестернизацией» питания.

Широкая распространенность сниженной обеспеченности холекальциферолом обусловлена: низким потреблением витамина D в мире; возможно, меньшим ответом кожи и синтезом витамина D в ответ на ультрафиолетовое облучение; повышением индекса массы тела (ИМТ) населения в мире, которое приводит к прогрессированию распространённости избыточной массы тела и ожирения; инсулинорезистентностью [20], нарушением секреции инсулина [36]; формированием глюкозотолерантности [4, 5, 12, 13, 21].

Большинство ученых полагали ранее, что дефицит витамина D в первую очередь обусловлен широтой проживания и сезоном года, однако, на сегодняшний день эти выводы утратили свою актуальность [6, 7]. В северных странах (Финляндия, Швеция, Норвегия) определяется более низкая частота недостаточности витамина D и практически полное отсутствие его дефицита у населения по сравнению с южными странами (Италия). При этом в Норвегии количество солнечных дней в году – 120, а в Италии – 160 дней. Осознание, что синтез витамина D в условиях этих широт недостаточен, а поступление витамина D должно быть постоянным и непрерывным, привело к массовому использованию продуктов питания, содержащих витамин D (молочные продукты, рыба и др.) [16]. Таким образом, без дополнительного применения препаратов холекальциферола добиться повышения уровня витамина D в организме невозможно.

Диетологи и нутрициологи относят недостаточность витамина D к категории одной из самых распространённых неинфекционных пандемий в течение последних двух десятилетий, а число людей с гиповитаминозом D по экспертным данным превосходит миллиард человек, среди которых подавляющее количество составляют дети и подростки [2, 9].

Витамин D – это витамин-гормон, характеризующийся широким спектром физиологических эффектов. Недостаточность холекальциферола лежит в основе этиологии приобретённых, так называемых, «костных» или «классических» проявлений дефицита витамина D у детей раннего (рахит) и старшего (остеопороз) возрастов. Помимо этого, активный метаболит витамина D обладает «внекостными» или «некальциемическими» эффектами, в частности, его дефицит нарушает регуляцию иммунного ответа, способствует усилению процессов воспаления и наущению регенерации, а также играет основополагающую роль в развитии метаболических нарушений, способствует прогрессированию повышения индекса массы тела (ИМТ), а в дальнейшем ожирения, особенно у детей и подростков [4].

С недостаточностью витамина D связан повышенный по сравнению с общепопуляционным риск развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения) и метаболических (сахарный диабет 2 типа) заболеваний [4, 21].

Однако на сегодняшний день об ассоциации ожирения и недостаточной обеспеченности организма витамином D, являющихся по отдельности маркерами метаболических и кардиоваскулярных расстройств и заболеваний, в научной литературе продолжается дискуссия. До сих пор остаются спорными вопросы о характере причинно-следственного взаимодействия этих состояний, в связи с

чем изучение данной проблемы сохраняет свою актуальность и практическую (клиническую) значимость и на современном этапе.

Чаще всего обсуждаются две основные точки зрения, связанные с этой проблемой, с одной стороны, рассматривается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени, с другой, возможности экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, повышение содержания паратгормона (ПТГ), отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез. Всё это позволяет рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [8, 22].

Витамин D и адипонектин, механизмы взаимного влияния

Адипонектин продуцируется жировой тканью и модулирует ряд метаболических процессов, особенно углеводный и липидный обмены. Секреция адипонектина снижается у пациентов с ожирением [10, 14] по сравнению с детьми, имеющими нормальную массу тела. Установлены положительная корреляция адипонектина с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) и отрицательные корреляции с повышением артериального давления (АД), гипертриглицеридемией, повышением гликемии натощак, инсулинорезистентностью (ИР), уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [22, 29], а также с уровнем витамина D [10, 14]. Регистрируется сильная обратная корреляция сывороточного уровня адипонектина с уровнем гликированного гемоглобина, свидетельствующая о снижении протективного в отношении сахарного диабета эффекта адипонектина у пациентов с ожирением и более низким уровнем последнего [10, 11, 14].

Взаимосвязь адипонектина с уровнем витамина D изучалась во многих исследованиях. Так, в проведенном Walker G.E. с соавторами (2014) исследовании группа детей с ожирением была разделена на две подгруппы – с выраженным дефицитом витамина (25(OH)D < 15 нг/мл) и нормой (25(OH)D > 30 нг/мл). Анализ протеома плазмы крови указал на 53 белка, которые достоверно отличались между подгруппами: среди этих белков был адипонектин, низкие уровни которого связаны с ожирением и диабетом. Курсовой прием витамина D (3000 МЕ/сут в течение 12 месяцев) достоверно увеличивал уровни адипонектина ($p < 0,02$) [8, 43]. Все эти эффекты витамина D осуществляются посредством специфичного связывания активных форм витамина с рецептором VDR, который в свою очередь оказывает комплексное воздействие на процессы транскрипции генома [18]. Есть также данные о том, что подростки с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут в течение 6 месяцев имели снижение отношения лептин/адипонектин при сохранении гиперлептинемии натощак и отсутствии изменений ИМТ и гликемии [47].

Дополнительно, было установлено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и Ca^{2+} регулируют экспрессию адипокинов в висцеральной жировой ткани, это даёт возможность полагать, что витамин D может регулировать экспрессию гена адипонектина [22]. В ходе клинических исследований Gannagy Yared et al., проведенных в популяции молодых людей без ожирения в Средней Азии, уровень адипонектина позитивно коррелировал с витамином D и ЛПВП [22]. У лиц с нарушенной толерантностью к углеводам уровень витамина D позитивно коррелировал с адипонектином и негативно с ИМТ (более 29 кг/м²) и индексом НОМА-R, что еще раз показывает взаимосвязь адипонектина с витамином D и ИР.

Анализируя представленные в литературе результаты исследований, следует отметить, что между ожирением, недостаточностью витамина D, углеводным и липидным обменами и адипоцитокиновым статусом (уровень адипонектина) существуют сложные взаимосвязи, которые, несомненно, оказывают влияние на метаболизм организма в целом.

Витамин D и лептин, механизмы взаимного влияния

Лептин (гормон насыщения) – это гормон, продуцируемый адипоцитами, регулирует количество поглощаемой пищи и метаболизм. Количество циркулирующего лептина повышается при увеличении жировой ткани и снижается при редукции ожирения [7]. Секреция лептина регулируется циркадным ритмом: наибольшая концентрация отмечается между 22.00 и 3.00, что объясняет уменьшение аппетита в это время. Несколько лабораторных исследований доказали связь между витамином D и лептином: лептин оказывает отрицательное влияние на ферменты конечного этапа синтеза витамина D в почках (ослабляя экспрессию гена 1-альфа-гидроксилазы и опосредовано влияя на проксимальные почечные каналы, регулирующие экспрессию 1-альфа-гидроксилазы) и периферических, в том числе жировой тканях [34].

Роль лептина продолжает изучаться. Установлены позитивные корреляции между уровнем лептина и ИМТ, атерогенными фракциями липидов и инсулинорезистентностью [14]. По мнению исследователей, избыточное количество лептина вследствие ожирения способно негативно влиять на функциональные эффекты витамина D, снижая активность фермента альфа-гидроксилазы, катализирующей реакции образования активного метаболита витамина D кальцитриола [40].

При количественной оценке [8, 42] уровня лептина получены данные, свидетельствующие о значительном повышении его в группе детей и подростков с ожирением по сравнению с группой детей с нормальной массой тела. Установлены существенные различия в метаболическом статусе, концентрации адипоцитокинов в зависимости от факта наличия и степени тяжести ожирения, стадии пубертата, степени недостаточности витамина D. Так, индекс массы тела негативно коррелировал с уровнем витамина D и позитивно – с уровнем лептина, который, в свою очередь, имеет сильную позитивную связь с индексом массы жира, что в целом подтвердило опосредованные обратные взаимоотношения уровня лептина, всегда возрастающего параллельно степени ожирения, и витамина D, снижающегося в ответ на увеличение жировой массы. Снижение витамина D, в свою очередь, вело к повышению уровня ПТГ (паратормона) с активацией процессов липогенеза, дальнейшим нарастанием степени ожирения, увеличением лептина и таким образом поддержанием порочного круга прогрессирования метаболических расстройств. Несмотря на то, что высокий уровень лептина является типичным при ожирении, установлены количественные различия, заключающиеся в значимом нарастании лептина при более низком уровне витамина D, что позволило отнести последний к независимым предикторам прогрессирования накопления жира.

У детей с ожирением установлена прямая корреляция лептина с атерогенными (триглицериды) фракциями липидного спектра. При этом уровень витамина D при ожирении, подобно лептину, был сильно ассоциирован с дислипидемией за счет снижения неатерогенных фракций [11].

Есть также данные о том, что подростки с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут в течение 6 месяцев имели снижение уровня инсулина натощак, а также индекса НОМА-R и отношения лептин/адипонектин при сохранении гиперлептинемии натощак и отсутствии изменений ИМТ и гликемии [47].

Витамин D и инсулинорезистентность, механизмы взаимного влияния

Связь ожирения с повышенным риском развития СД 2 типа опосредована в значительной степени инсулинорезистентностью, в развитии которой ключевую роль играет воспаление через активизацию сериновых киназ и ингибирование сигнальных путей инсулина на молекулярном уровне [1]. Положительная роль витамина D была показана в исследовании Maskawу А. и соавт [31], выявивших связь между повышением чувствительности к инсулину и увеличением уровня витамина D через усиление экспрессии инсулинового рецептора и снижении фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора. Центральную роль в деструкции β -клеток поджелудочной железы играет иммунная система. Обнаружение VDR практически во всех клетках иммунной системы, особенно антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и дендритных клетках) и активированных Т-клетках, привело к необходимости исследования витамина D как иммуномодулятора [25, 33, 47]. Кроме того, известно, что активация ядерного VDR влияет на транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы. Важность витамина D в регуляции работы иммунной системы также подтверждают данные о том, что рецепторы VDR экспрессируются на активированных клетках, участвующих в процессах воспаления, а пролиферация Т-клеток подавляется кальцитриолом [35].

Кальцитриол подавляет созревание дендритных клеток и высвобождение ИЛ-12, ИЛ-2, INF- γ и ФНО α , что вызывает деструкцию β -клеток поджелудочной железы и развитие ИР. Также кальцитриол непосредственно влияет на пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, задерживает развитие клеток Т-хелперов 1 и увеличивает продукцию Т-хелперов 2, Т-регуляторных клеток. Такие его иммуномодуляторные эффекты могут играть роль в защите тканей-мишеней, например, β -клеток [39]. Несколько исследований показали связь между уровнем витамина D и риском развития нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа. Выявлено, что низкие уровни витамина D играют важнейшую роль в патогенезе ИР, СД 2 типа путем воздействия на чувствительность к инсулину в клетках-мишенях (печень, скелетные мышцы и жировой ткани), или через ухудшение функции β -клеток [39, 17]. Кроме того, достаточное содержание витамина D защищает β -клетки от иммунных атак, не только непосредственно, но и косвенно – путем воздействия на различные иммунные клетки, в том числе провоспалительные макрофаги, дендритные клетки, и множество Т-клеток. Макрофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и могут синтезировать кальцитриол [41]. Доказано, что нормальный уровень витамина D и адипонектина улучшают инсулиночувствительность тканей [38]. Также

показано, что лечение витамином D улучшает чувствительность тканей к инсулину [45]. Полиморфизмы гена Гальфа-гидроксилазы (CYP 1-alpha), влияющие на метаболизм витамина D, могут влиять на предрасположенность к СД 2 типа. В исследовании на польской популяции, изучавшем данную взаимосвязь, различий в распределении между группами генотипов, гаплотипов и комбинаций гаплотипов обнаружено не было. Однако Т-С/Т-Т гетерозиготная комбинация гаплотипов чаще встречалась в подгруппе пациентов с СД 2 типа с ожирением (ИМТ \geq 30), чем в группе контроля (41,5% против 28,6%, $p=0,01$) [32].

В пилотном исследовании [10, 14], выполненном в Северо-Западном регионе России (Санкт-Петербург и Ленинградская область), изучены обеспеченность витамином D и параметры метаболического статуса у детей школьного возраста (7-17 лет) с ожирением. Основные ассоциации были установлены между сниженным уровнем витамина D и возрастанием инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией, дислипидемией с увеличением атерогенных фракций липидов. В группе детей с ожирением было проведено лечение: витамин D в дозе 1500 МЕ/сут в течение 3 месяцев, затем в дозе 2000 МЕ/сут в последующие 3 месяца (общий курс составил 6 месяцев). До лечения 100% детей имели уровень витамина D менее 30 нг/мл, при этом дефицит был диагностирован у 74% из них. Через 3 месяца лечения уровень витамина D восстановился у 53% детей (более 30 нг/мл). У остальных (47%) была констатирована недостаточность витамина D, при этом дефицит витамина D отсутствовал. Спустя 6 месяцев после лечения уровень витамина D более 30 нг/мл отмечался у всех (100%) наблюдаемых детей. Что касается метаболических нарушений, то при восстановлении уровня витамина D у 29% детей нормализовался индекс инсулинорезистентности НОМА-R (Homeostasis Model Assessment). Гипертриглицеридемия, наблюдаемая до терапии у 26% детей, через 3 месяца терапии сохранялась лишь у 5%, а через 6 месяцев отсутствовала у 100% обследуемых. Если до приема витамина D снижение липопротеинов высокой плотности было у 37% детей, то через 6 месяцев – лишь у 15%; повышение липопротеинов низкой плотности наблюдалось у 5% пациентов, а через 3 и 6 месяцев их уровень у всех детей был нормальным.

Есть также данные о том, что подростки с ожирением и дефицитом витамина D на фоне приема 4000 МЕ/сут в течение 6 месяцев имели снижение уровня инсулина натощак, а также индекса НОМА-R при отсутствии изменений ИМТ и гликемии [40]. Дефицит витамина D повышает риск метаболических расстройств в период полового развития (вследствие его сочетания с физиологическими состояниями пубертата и, в первую очередь, с физиологической пубертатной инсулинорезистентностью) [18].

Витамин D и воспаление, механизмы взаимного влияния

Одним из механизмов этиопатогенетического воздействия витамина D на метаболический синдром и диабет является, несомненно, нормализация процессов воспаления. В культуре клеток поджелудочной железы витамин D ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}$) тормозил экспрессию провоспалительных хемокинов и цитокинов в панкреатических островках [23]. Сравнение моноцитов у пациентов с СД 2 типа с моноцитами здоровых и больных СД 1 типа показало, что моноциты пациентов с СД 2 типа имели значительно более высокие уровни экспрессии провоспалительных интерлейкинов TNF, IL 6, IL 1, IL 8, фермента циклооксигеназа-2, белков-маркеров воспаления (ICAM-1, V7-1) по сравнению с контрольной группой и группой больных СД 1 типа. Снижению экспрессии вышеназванных провоспалительных интерлейкинов способствовал $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ [46].

В настоящее время убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ воспаления связан с дислипидемией, инсулинорезистентностью, атеросклерозом, онкологическими заболеваниями [3]. Эпидемиологические исследования выявили обратную связь между уровнями витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) и маркерами воспаления – С реактивным белком и интерлейкином (ИЛ 6) [30]. Несколько исследований *in vitro* показали, что кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}$) ингибирует хроническое воспаление в жировой ткани. Последние данные фокусируются на участие кальцитриола в регуляции хронического воспаления жировой ткани за счет снижения провоспалительных цитокинов, секретируемых в жировой ткани [23, 46]. Дендритные клетки (ДК) являются наиболее высокоиммуногенными антиген-презентирующими клетками. Как известно, VDR экспрессируются макрофагами и дендритными клетками, что наталкивает на вывод о том, что витамин D играет важную роль в модуляции воспалительных ответов. И те, и другие клетки экспрессируют ферменты витамина D – 25- и 1α -гидроксилазу. Ряд исследований показали, что с помощью VDR кальцитриол подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность ДК человека [25, 37]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения толерогенных свойств ДК с помощью кальцитриола включают снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 2 и ко-стимулирующих молекул (CD 40, CD 80, CD 86); увеличение ингибирующих иммуноглобулинподобных транскриптов 3 и повышение

секреции лиганда хемокина 22 и ИЛ-10 [25, 40]. Улучшение толерогенных свойств ДК кальцитриолом приводит к стимуляции Т-регуляторных клеток, играющих решающую роль в подавлении иммунного ответа Т-эффекторных клеток [40]. Кальцитриол при взаимодействии с VDR действует непосредственно на Т-лимфоциты и ингибирует их пролиферацию [35]. В одном из исследований показано, что кальцитриол подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, включая $IFN\gamma$, ИЛ-17, ИЛ-21 в CD 4+ CD 25 в Т-лимфоцитах, и способствует увеличению числа Т-регуляторных клеток, экспрессирующих цитотоксический белок 4 Т-лимфоцитов [27]. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, также контролируют метаболизм витамина D в макрофагах. Например, $IFN\gamma$ – цитокин Т-хелпера – повышает концентрацию в макрофагах CYP27B1, стимулирующего превращение 25(OH)D₃ в его активный метаболит – кальцитриол, а цитокины Th2 (ИЛ-4), напротив, инициируют превращение 25(OH)D₃ в неактивный метаболит 24,25(OH)₂D₃, возможно, таким образом метаболизм витамина D связывает клеточные иммунные ответы с врожденными, но точная роль витамина D остается неясной [19]. В исследовании Kai Yin и соавт. [28] выявлено, что дефицит витамина D являлся причиной увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в эпикардиальной жировой ткани, которая в сочетании с увеличением воспалительного клеточного инфильтрата, подтверждает противовоспалительное действие витамина D в эпикардиальной жировой ткани.

Заключение

Таким образом, витамин D, являющийся гормоноподобным соединением со сложным многоступенчатым метаболизмом и полиорганными эффектами, по праву может быть отнесен к числу микронутриентов, играющих в патогенезе ожирения немаловажную роль. Комбинация геномных и негеномных механизмов влияния активных метаболитов витамина D на различные звенья патогенеза инсулинорезистентности и обусловленных ею метаболических эффектов, а также существенная роль в регуляции иммунного ответа приводят к тому, что дефицит холекальциферола может рассматриваться в качестве серьезного предиктора формирования тяжелых форм и осложнений ожирения уже в детском и подростковом возрасте.

Литература (references)

1. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? Механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №4. – С. 91-97. [Boyctsov S.A., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Kruglikova A.S., Tkacheva O.N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2013. – №4. – P. 91-97. (in Russian)]
2. Васюкова О.В., Витебская А.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки// Проблемы эндокринологии. – 2009. – №3. – С. 8-12. [Vasyukova O.V., Vitebskaya A.V. *Problemy endokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2009. – № 3. – P. 8-12. (in Russian)]
3. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий// Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – №2. – С.37-48. [Vel'kov V.V. *Kliniko-laboratornyy konsilium*. Clinical and laboratory consultation. – 2008. – №2. – P.37-48. (in Russian)]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилов И.К. [и др.] Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии// Практическая медицина. – 2017. – № 5. – С. 4-10. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilov I.K. *Prakticheskaya meditsina*. Practical medicine. – 2017. – №5. – P. 4-10. (in Russian)]
5. Захарова И.Н., Малявская С.И., Творогова Т.М. [и др.] Метаболический синдром у детей и подростков. Определение. Критерии диагностики// Медицинский совет. – 2016. – №16. – С. 103-109. [Zakharova I.N., Malyavskaya S.I., Tvorogova T.M. *Meditsinskiy sovet*. Medical advice. – 2016. – №16. – P. 103-109. (in Russian)]
6. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В. [и др.] Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 1)// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – №3. – С. 111-117. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Vasilyeva S.V. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. – 2014. – №3. – P. 111-117. (in Russian)]
7. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Творогова Т.М. [и др.] Что нужно знать педиатру о витамине D: новые данные о его роли в организме (часть 2)// Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – №6. – С.

- 125-131. [Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Tvorogova T.M. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. – 2014. – №6. – P. 125-131. (in Russian)]
8. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Михеева Е.П., Беляева О.Д., Красильникова Е.И., Никитина И.Л. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста// Проблемы эндокринологии. – 2012. – №6. – С. 19-23. [Karonova T.L., Grineva E.N., Mikheeva E.P., Belyaeva O.D., Krasilnikova E.I., Nikitina I.L. *Problemy endokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2012. – №6. – P. 19-23. (in Russian)]
 9. Климов Л.Я., Плудовский П., Захарова И.Н. Современные взгляды на обогащение рациона детского и взрослого населения витамином D: проблемы и перспективы// Consilium Medicum. Педиатрия. (Приложение). – 2017. – №3. – С. 10-17. [Klimov L.Ya., Pludovsky P., Zakharova I.N. *Consilium Medicum. Pediatriya*. Consilium Medicum. Pediatrics. (Application). – 2017. – №3. – P. 10-17. (in Russian)]
 10. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением// Лечащий врач. – 2014. – №3. – С. 10-17. [Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L., Grineva E.N. *Lechashchiy vrach*. Attending physician. – 2014. – №3. – P. 10-17. (in Russian)]
 11. Никитина И.Л., Тодиева А.М., Каронова Т.Л., Гринева Е.Н. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением// Трансляционная медицина. – 2013. – №3. – С. 37-46. [Nikitina I.L., Todieva A.M., Karonova T.L., Grineva E.N. *Translyatsionnaya meditsina*. Translational medicine. – 2013. – №3. – P. 37-46. (in Russian)]
 12. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте// Ожирение и метаболизм. – 2004. – №1. – С. 17-23. [Peterkova V.A., Remizov O.V. *Ozhireniye i metabolism*. Obesity and Metabolism. – 2004. – №1. – P. 17-23. (in Russian)]
 13. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость// Альманах клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 75-86. [Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. Almanach of clinical medicine. – 2015. – №1. – P. 75-86. (in Russian)]
 14. Тодиева А.М., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Буданова М.В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением// Вопросы детской диетологии. – 2013. – №3. – С. 15-22. [Todieva A.M., Nikitina I.L., Karonova T.L., Vasilieva E.Yu., Budanova M.V. *Voprosy detskoy diyetologii*. Questions of children's dietetics. – 2013. – №3. – P. 15-22. (in Russian)]
 15. Bland R., Markovic D., Hills C.E., Hughes S.V., Chan S.L., Squires P.E., Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets// *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 89-90, №1-5. – P. 121-125.
 16. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D// *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13, №8. – P. 466-499.
 17. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction// *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 79. – P. 820-825.
 18. Dong J.Y., Zhang W.G., Chen J.J., Zhang Z.L., Han S.F., Qin L.Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies// *Nutrients*. – 2013. – Vol. 5, №9. – P. 3551-3562.
 19. Edfeldt K., Liu P.T., Chun R., et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 22593-22598.
 20. Ford E.S., Ajani U.A., et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults// *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1228-1230.
 21. Forouhi N.G., Luan J., et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000// *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 2619-2625.
 22. Gannagé-Yared M.H., Chedid R., Khalifé S., et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population// *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160. – P. 965-971.
 23. Gao D., Trayhurn P., Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes// *Int. J. Obes. Lond.* – 2013. – Vol. 37. – P. 357-365.
 24. Giulietti A., Van Etten E., Overbergh L., Stoffels K., Bouillon R., Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory// *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 77, №1. – P. 47-57.
 25. Griffin M., Lutz W., Phan V.A., et al. Dendritic cell modulation by 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptordependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 6800-6805.

26. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H., Giulietti A., Hulshagen L., Bouillon R., Eizirik D.L., Mathieu C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice// *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, №4. – P. 1956-1964.
27. Jeffery L.E., Burke F., Mura M., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3// *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – P. 5458-5467.
28. Kai Yin, Devendra K. Agrawal. Vitamin D and inflammatory diseases// *Journal of Inflammation Research*. – 2014. – Vol. 7. – P. 69-87.
29. Koszowska A.U., Nowak J., Dittfeld A., Bronczyk-Puzon A., Kulpok A., Zubelewicz-Szkodzinska B. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D// *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2014. – Vol. 39, №2. – P. 260-264.
30. Liu L.C., Voors A.A., Van Veldhuisen D.J., et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients// *Eur. J. Heart. Fail.* – 2011. – Vol.13. – P. 619-625.
31. Mackawy A., Badawi M. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients// *Meta Gene*. – 2014. – №2. – P. 540-556.
32. Malecki M., Klupa T., Wolkow P., et al. Association study of the vitamin D: 1 Alphahydroxylase (CYP1alpha) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population// *Diabetes and Metabolism*. – 2003. – Vol. 29, №2. – P. 19-124.
33. Mathieu C., Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art// *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 16, №6. – P. 261-266.
34. Matsunuma A., Horiuchi N. Leptin attenuates gene expression for renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in mice via the long form of the leptin receptor// *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – Vol. 463, №1. – P. 118-127.
35. Mayne C., Spanier J., Relland L., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis// *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41. – P. 822-832.
36. Norman A., Frankel J. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic insulin secretion// *Science*. – 1980. – Vol. 109. – P. 823-825.
37. Piemonti L., Monti P., Sironi M., et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells// *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 4443-4451.
38. Pittas A., Harris S., Stark P., et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults// *Diab. Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 980-610.
39. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey// *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2813.
40. Takeda M., Yamashita T., Sasaki N., et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 2495-2503.
41. Takiishi T., Gysemans C., Bouillon R., Mathieu C. Vitamin D and diabetes// *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 39, №2. – P. 419-446.
42. Walker G.E., Ricotti R., Roccio M., Moia S., Bellone S., Prodam F., Bona G. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions// *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, №1: e83685.
43. Walker J.P., Hiramoto J.S. Vitamin D deficiency is associated with mortality and adverse vascular access outcomes in patients with end-stage renal disease// *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol 60, №1. – P. 176-183.
44. Wallis D.E., Penckofer S et al. The sunshine deficit and cardiovascular disease// *Circul.* – 2008. – Vol. 118. – P. 1476-1485.
45. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease// *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 13-810.
46. Wamberg L., Cullberg K., Rejnmark L., et al. Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – Vol. 45. – P. 456-462.
47. Zipitis C.S., Akobeng A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis// *Arch. Dis. Child.* – 2008. – №6. –P. 512-517.

Информация об авторах

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Королева Анна Евгеньевна – очный аспирант кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Виноградова Елизавета Вадимовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elizavetavinogradova0312@mail.ru

Макарова Ольга Юрьевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: makarovaolga6776@gmail.com

Муравьев Александр Алексеевич – доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.a.muravyev@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.