

Р.Т. Сайгитов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D₃ у детей

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, Научный центр здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-30-43

Статья поступила: 08.09.2009 г., принята к печати: 05.10.2009 г.

Витамин D является ключевым участником метаболизма костной ткани как у детей, так и взрослых. Считается, что необходимое для организма количество витамина D синтезируется клетками кожи под действием ультрафиолетовых лучей. Как результат, обеспеченность эндогенным витамином D в течение года существенно меняется, достигая максимума в летние месяцы и уменьшаясь зимой. Прямым следствием таких изменений может явиться недостаточный прирост минерализации костной ткани у детей. В этой связи коррекция «сезонной» недостаточности витамина D представляется вполне обоснованной. Однако, ряд вопросов, по-прежнему, остается не решенным. Не ясно, когда следует начинать «сезонную» профилактику и как долго она должна продолжаться, следует ли с этой целью применять обогащенные продукты и какой критерий использовать для контроля эффективности проводимых мероприятий. В России работы в этих направлениях практически не ведутся. Лишь данные отдельных исследований позволяют предположить, что недостаточность витамина D имеется у более половины российских детей.

Ключевые слова: дети, витамин D, «сезонная» недостаточность, профилактика, минеральная плотность костной ткани.

Группа витамина D объединяет несколько жирорастворимых биологически инертных веществ — прогормонов, основными представителями которой являются эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (вита-

мин D₃). Представление о них как о «витаминах»¹ — скорее дань исторической традиции, т. к. впервые витамин D был обнаружен именно в продукте питания — в печени трески, с употреблением которой связывали положи-

¹ Витамины — группа органических веществ, объединенная по признаку абсолютной необходимости их для организма в качестве составной части пищи.

R.T. Saygıtov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Differentiated («season») approach to the prophylaxis of vitamin D₃ insufficiency in children

Vitamin D is key part of bone tissue metabolism as in children, as in adult. It is considered that the needed quantity of vitamin D is synthesized by skin cells within ultraviolet light. As a result, provision with endogenous vitamin D significantly changes during the year; the maximum can be reached in summer months, lessening in winter. Straight consequence of these changes is insufficient bone mineralization in children. A correction of insufficiency of vitamin D, depending on season, seems to be well-grounded. But still there are some unsolved questions. It's not clear, when «season» prophylaxis should be started, and how long should it be prolonged. Shall we use fortified food? What criteria can be used for the control of effectiveness of these measures? There is no research on this theme in Russia. Only data from single studies allow supposing that more than a half of Russian children have vitamin D insufficiency.

Key words: children, vitamin D, «season» insufficiency, prophylaxis, bone mineral density.



тельный терапевтический эффект у больных рахитом [1, 2]. После этих открытий и последующего химического синтеза витамина D широкое распространение (главным образом, в США) получили программы по обогащению им молока, что привело к почти двукратному снижению частоты случаев рахита. Это окончательно закрепило за холекальциферолом определение «витамина», т.е. необходимого для организма компонента пищи. Значительно позже было установлено, что другим не менее важным источником витамина D является организм человека, точнее клетки его кожи [3]. Этому открытию предшествовала целая эпоха изучения антирахитической активности солнечного света, начало которой было положено еще в 1882 г. наблюдениями J. Sniadecki [4].

В настоящее время все без исключения ведущие специалисты по изучению витамина D считают, что фактически вещества этой группы являются прогормонами, т.е. предшественниками гормона², а именно — кальцитриола. В пользу этого свидетельствует и его химическая структура, близкая к таковой у классических стероидных гормонов (эстрадиола, кортизола, альдостерона) [5]. Однако следует отметить, что в последнее десятилетие активно изучается роль экзогенных (пищевых) предшественников кальцитриола в формировании здоровья населения по всему миру. Необходимость этого обусловлена результатами многочисленных исследований, показавших, что уровень эндогенного «витамина D» в популяции сильно варьирует. Установлено, например, что он зависит от условий окружающей среды (толщины озонового слоя и климата [6]), биологических факторов (возраста [7], типа кожи³ [8], количества жировой ткани в организме [10], особенностей питания [11]), модели поведения человека (покрытие тела одеждой в соответствии с требованиями религиозных канонов [12], неприятие интенсивной инсоляции [13], особенности рабочей деятельности [14]). Эти факторы (тонкий озоновый слой, небольшая продолжительность солнечного дня на высоких широтах или ограниченная УФ экспозиция, связанная с работой в помещениях, пожилой возраст, IV–VI типы кожи и др.) могут предопределять формирование субоптимальной обеспеченности эндогенным «витамином D» даже в летний период. В этой связи необходимость дотации витамина D в составе обогащенных им продуктов или в виде пищевых добавок стала вновь активно обсуждаться. Так, изучается вопрос о количестве витамина D в суточном рационе, достаточном для профилактики его недостаточности на протяжении всего года. Кроме того, до сих пор не определено, следует ли проводить нутритивную поддержку витамином D постоянно или достаточно «сезонной» коррекции. Неизвестно также и то, имеет ли преимущество применение витамина D в виде пищевых добавок или оптимальна его дотация в составе обогащенных продуктов питания. В США, например, значительная часть реализуемых рознично

молочных продуктов обогащены витамином D. В результате, именно в этой стране количество витамина D в суточном рационе питания детей является наиболее высоким в мире [15]. В России сложилась прямо противоположная ситуация. Лишь единичные молочные продукты⁴, предлагаемые в том числе и для детей, обогащены витамином D в сочетании с кальцием. И это притом, что российские эксперты по вопросам питания настаивают на употреблении детьми 10 мкг витамина D в сутки [16], что в существующих условиях представляется недосягаемым. В пользу этого свидетельствует и результат небольшого выборочного исследования, показавшего, что дефицит витамина D отмечается более чем у половины российских детей [17].

Таким образом, можно заключить, что понятие «витамин D» не изжило себя, хотя и касается, строго говоря, только того вещества (витамина D₂ или D₃), которое поступает в организм извне (с пищей или в виде пищевой добавки). Более того, в современной медицинской литературе это понятие продолжает активно использоваться, и как было отмечено выше, им, чаще всего, обозначают эргокальциферол (витамин D₂) или холекальциферол (витамин D₃).

Источники витамина D

Известно, что витамин D₂ (эргокальциферол) синтезируется беспозвоночными, грибами (плесенью) и растениями из эргостерола (*провитамин D₂*) — компонента цитоплазматической мембраны клеток. Под воздействием световых волн ультрафиолетового (УФ) спектра происходит фотолиз эргостерола с образованием *превитамина D₂* и далее, в результате его изомеризации, более стабильного соединения — эргокальциферола или собственно *витамина D₂* [18]. Таким образом, поглощая волны УФ спектра (диапазон 230–330 нм), эргостерол, по сути, является уникальным «солнцезащитным» компонентом клеточной мембраны указанных выше организмов, препятствуя повреждению молекул ДНК, РНК, белка.

Схожие процессы наблюдаются и в коже человека, клетки которой в составе своей мембраны содержат подобный эргостеролу 7-дегидрохолестерол (*провитамин D₃*). Синтез *превитамина D₃* также, как и превитамина D₂, происходит в результате воздействия лучей УФ спектра (290–315 нм), приводящих к фотохимической трансформации 7-дегидрохолестерола [19]. Цепь событий продолжается быстрой (в течение 2 ч) тепловой изомеризацией превитамина D₃ с образованием холекальциферола или собственно *витамина D₃* [20]. Последний через капилляры дермы проникает в кровоток, где образует комплекс с витамин D-связывающим белком — основным переносчиком молекул системы «витамина D» на различных этапах их преобразования. Витамин D-связывающий белок фиксирует на своей поверхности также и витамин D (D₂ и D₃) экзогенного происхождения, попадающий в кровоток в составе хиломикрон [21]. Именно этот белок транс-

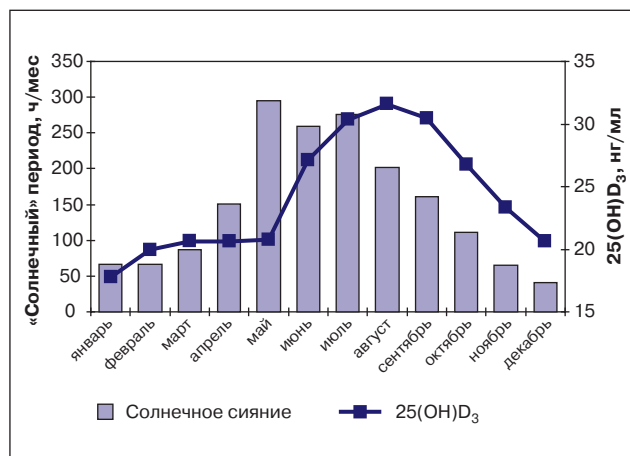
² Существует множество определений термина «гормон». Часто их объединяют такие общие положения, как «биологически активные молекулы», «синтезируются одними клетками для влияния (дистанционного) на другие клетки организма», «действуют в малых количествах», «эффект реализуется посредством рецепторов», «основная функция — регуляторная».

³ Выделяют 6 типов кожи (I–VI), при определении которых учитываются не только цвет, но и интенсивность ее пигментации, цвет глаз и волос [9]. Для европеоидов характерны I–III (наиболее чувствительные к УФ облучению) типы кожи.

⁴ Например, йогурт «Растишка» (Данон): 100 г йогурта содержат 0,37 мкг витамина D и не менее 180 мг кальция. Соответственно, каждая порция йогурта (110 г) содержит 0,41 мкг (16 МЕ) витамина D и не менее 210 мг кальция. Кроме того, в состав йогурта включен йод — 10,5 мкг/100 г, калорийность 100 г продукта составляет 108 ккал.



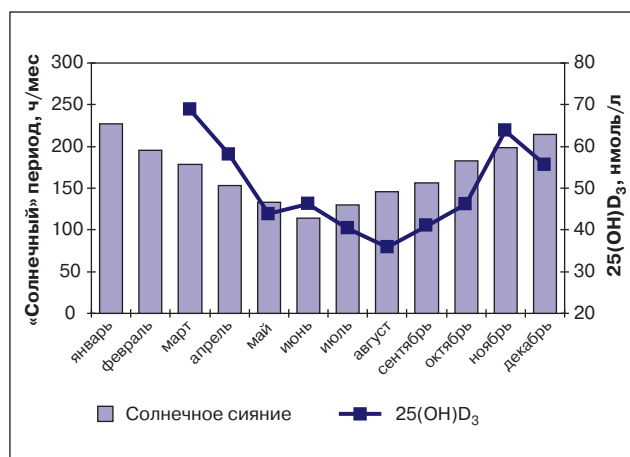
Рис. 1. Сезонные колебания продолжительности солнечного сияния и концентрации 25(OH)D₃ у женщин (адаптировано из [13])



Примечание.

На рисунке показаны объединенные 2-летние данные (женщины в возрасте 48–56 лет), представленные в оригинальном исследовании С. Brot и соавт., выполненного в г. Копенгагене (Дания; широта — 55°, долгота — 12°) [13].

Рис. 2. Сезонные колебания продолжительности солнечного сияния и концентрации 25(OH)D₃ у детей (адаптировано из [30])



Примечание.

Учитывая, что в исследовании J. Rockell и соавт. были включены дети, проживающие по всей Новой Зеландии, продолжительность солнечного сияния рассчитана как среднее от соответствующих показателей в 4-х городах (Tauranga [широта — 37°], Nelson [41°], Hokitika [42°], Invercargill [46°]), расположенных в разных частях этой страны. Данные доступны на: <http://tourleader.co.nz>. Уровень 25(OH)D₃ в январе и феврале у детей, включенных в исследование, не определялся [30].

портирует (пассивно, с кровотоком) витамин D (и эндогенный, и экзогенный) в печень, в которой, в результате его гидроксирования, образуется ключевой метаболит системы «витамина D» — 25-гидроксиколекальциферол — 25(OH)D₃. В последующем трансформация 25(OH)D₃ про-

исходит двумя путями: с образованием в почках гормона — 1,25-дигидроксиколекальциферола [1,25-(OH)₂D] или кальцитриола, активность которого в 500–1000 раз выше таковой у 25(OH)D₃ [22], или утилизацией с образованием 24,25(OH)₂D.

Считается, что витамин D₃, синтезируемый клетками кожи, является основным источником кальцитриола в организме человека. По некоторым оценкам > 90% витамина в периферической крови именно эндогенного происхождения [23]. Эти предположения основаны на результатах применения солнцезащитных кремов, практически полностью блокирующих при УФ облучении синтез витамина D₃ [24]. Вместе с тем, в исследованиях, в которых участвовали военнослужащие подводных лодок, было показано, что нахождение без солнечного света в течение 7–9 нед снижает уровень 25(OH)D₃ в крови не более чем на 21–43% [25–28]. Интересно, что такое же уменьшение уровня 25(OH)D₃ происходит и в естественных условиях, но в течение более длительного промежутка времени. Например, по данным С. Brot и соавт., при более чем 4-кратном снижении продолжительности солнечного сияния⁵, регистрируемого с июля по январь, уровень 25(OH)D₃ падает на 41% (рис. 1) [13]. Схожий результат получен и в исследовании С. Meier и соавт. — снижение концентрации 25(OH)D₃ с августа по январь составило 38% [29]. Необходимо подчеркнуть, что сезонное уменьшение уровня 25(OH)D₃, установленное на выборках, включавших только взрослых [13, 29], подтверждено и в исследованиях с детьми. Как минимум в одном таком исследовании (дети в возрасте от 5 до 14 лет) «сезонное» изменение концентрации 25(OH)D₃ в крови происходило в той же последовательности, что и у взрослых (рис. 2) [30]. При этом, снижение уровня этого метаболита в зимние месяцы (июнь–август в Южном полушарии) по сравнению с летними (ноябрь–декабрь) составило 32%. В других исследованиях, в которых также участвовали только дети, хотя и не был представлен ежемесячный анализ уровня 25(OH)D₃, но также было отмечено его уменьшение в зимний период по сравнению с летним на 24–42% [31, 32].

Вклад витамина D₃, поступающего с пищей, в поддержании уровня 25(OH)D₃ также неясен. Сложна, например, сама оценка его содержания в рационе питания. Возможно, именно поэтому количество витамина D (D₂ и D₃), потребляемого с пищей, в некоторых исследованиях не коррелировало с уровнем 25(OH)D₃ в периферической крови [33]. Вместе с тем, связь этих показателей была отмечена при их оценке в зимние месяцы года [31, 34]. Более того, в исследовании Н. Macdonald и соавт. (женщины, средний возраст 55 лет) было показано, что если потребление витамина D с пищей ассоциировалось с уровнем 25(OH)D₃ зимой и весной, то интенсивность солнечного излучения — с уровнем 25(OH)D₃ летом и осенью [35].

Дополнительные трудности в решении вопроса о балансе эндогенного/экзогенного витамина D₃ создает тот факт, что в тканях организма, по всей видимости, имеются значительные «запасы» витамина D₃. Так, по мнению

⁵ Солнечное сияние — продолжительность времени в течение суток, месяца, года (обычно многолетняя средняя), когда солнце в данной местности находится над горизонтом и не скрыто за облаками, туманом, мглой. Выражается в часах или в процентах от наибольшей возможной величины (т.е. от продолжительности дневного времени за данный период). Цитировано по: <http://meteorologist.ru> (Метеорологический словарь).



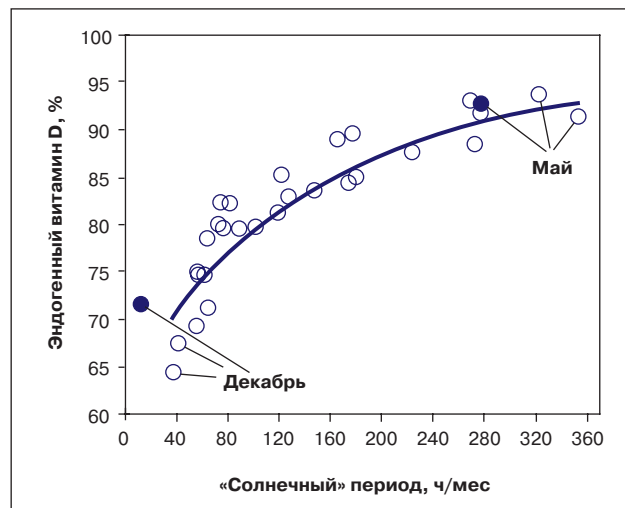
R. Heaney и соавт., > 80% витамина D₃, необходимого ежедневно взрослому мужчине в зимний период, поставляется из резервов, имеющих «солнечное» происхождение [36]. Однако анализ результатов других исследований показывает, что уровень 25(OH)D₃, регистрируемый в летние месяцы, заметно снижается уже осенью, достигая минимальных значений в зимний период (см. рис. 1–2) [13, 29, 30]. Кроме того, позднее, все тот же R. Heaney отметил, что при применении даже сверхвысокой дозы витамина D₃ (100 тыс. МЕ, что в 4–10 раз больше продуцируемого кожей в условиях интенсивной УФ «нагрузки») [23]) уровень 25(OH)D₃ в крови, начиная со 2 недели, неуклонно снижается, достигая исходного уровня к концу 3-го месяца наблюдения [37].

Дополнительный анализ данных С. Brot и соавт. [13] показывает, что баланс эндогенного/экзогенного витамина D подвержен значительным колебаниям (рис. 3). Так, наибольший вклад (~95%) в уровень 25(OH)D₃ эндогенный витамин D₃ определяет летом, а с учетом имеющегося лаг-периода продолжительностью в 1–2 мес, подтвержденного наблюдениями и других авторов [29, 30, 38], — пик синтеза 25(OH)D₃ в результате УФ облучения приходится на май (см. рис. 3). Напротив, наименьший атрибутивный вклад эндогенного витамина D₃ приходится на декабрь (~65%). Не исключено, что роль эндогенного витамина D₃ в зимние месяцы еще ниже, так как представленные на рис. 3 данные скорректированы только с учетом продолжительности солнечного сияния. При учете иных источников витамина D₃, по данным С. Brot и соавт., вклад эндогенного витамина D₃ в образование 25(OH)D₃ в период с декабря по май сопоставим с таковым, отмеченным для витамина D, поступающего с пищей или в виде пищевой добавки [13]. В период с июня по ноябрь эта пропорция меняется, и в качестве основного источника 25(OH)D₃ выступает уже эндогенный витамин D₃, притом что значение витамина D, поступающего в этот период с пищей (но не в виде пищевой добавки), приближается к нулю [13].

Интересно, что результаты копенгагенского исследования [13], проанализированные выше, можно экстраполировать и на российскую популяцию. Так, расчет с учетом продолжительности солнечного сияния в отдельных регионах России показывает, что среднегодовой вклад витамина D₃ эндогенного происхождения в уровень 25(OH)D₃ в периферической крови варьирует незначительно — от 79% у жителей г. Мурманска до 86% в Анапе (табл. 1). Для сравнения, среднегодовое число часов солнечного сияния в Москве составляет в среднем 1731 ч или 144 ч в течение 1 мес. Соответственно, вклад эндогенного витамина D₃ в уровень 25(OH)D₃ для жителей Москвы в среднем может составить от 80 до 85% (81% по данным копенгагенского исследования [13]). Вместе с тем, этот показатель в значительной степени определяется сезонным разбросом числа часов солнечного сияния (по данным Интернет-ресурса Meteoweb.ru [http://meteoweb.ru/], в 2007 г. он составил от 10 ч в декабре до 370 — в июне) и составляет 72 и 92%, соответственно (см. рис. 3).

Косвенная оценка баланса эндогенных/экзогенных источников витамина D может быть получена и с учетом биологических факторов (например, с учетом типа кожи). Расчеты с помощью on-line программы VitD₄ quartMED (Calculated Ultraviolet Exposure Levels for a

Рис. 3. Вклад эндогенного (синтезируемого в коже под действием УФ лучей) витамина D₃ в уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови (адаптировано из [13])



Примечание.

Атрибутивное значение эндогенного синтеза витамина D₃ рассчитывалось как отношение взвешенных (с учетом продолжительности солнечного сияния) значений 25(OH)D₃ к наблюдаемым, выраженное в процентах. Взвешенная оценка (т.е. лишенная вклада УФ-зависимого синтеза витамина D₃) получена по формуле: $(D \times C) / (D + C)$, где D и C — соответственно, оригинальные значения уровня 25(OH)D₃ и продолжительности солнечного сияния, полученные в исследовании С. Brot и соавт. [13].

● — данные по Москве рассчитаны с помощью линейного регрессионного анализа с использованием атрибутивных значений витамина D₃, полученных для исследования С. Brot и соавт. Необходимо отметить, что Москва располагается на той же широте (55°), что и Копенгаген, в котором выполнено исследование С. Brot и соавт., что указывает на схожие климатические условия в этих городах. Здесь и далее: оцифровка данных, представленных в оригинальной статье, проводилась с помощью программы GetData Graph Digitizer 2.22.

Таблица 1. Атрибутивное значение эндогенного витамина D₃ в общем объеме циркулирующего 25(OH)D₃

Город	Солнечное сияние, ч/мес	Широта, °	Доля эндогенного витамина D ₃ , %*
Анапа	200	44	86,1
Владивосток	183	43	84,8
Махачкала	167	42	83,6
Москва	157	55	82,9
Архангельск	131	64	80,9
Нарьян-Мар	113	67	79,5
Мурманск	108	68	79,1

Примечание.

* рассчитаны среднегодовые атрибутивные значения эндогенного витамина D₃ с учетом среднемесячной интенсивности солнечного сияния и результатов ежемесячного определения концентрации 25(OH)D₃ по данным исследования С. Brot и соавт. [13]. Продолжительность солнечного сияния определена с помощью данных Интернет-ресурса «Погода и климат» (доступно на: <http://pogoda.ru.net>), широта расположения городов — с использованием данных «Википедия» (доступно на: <http://wiki.toolserver.org/>).



Таблица 2. Суточное количество витамина D₃, синтезируемое в коже в результате воздействия УФ лучей

Месяц	Витамин D, мг/сут (экспозиция УФ*)		
	Москва (55°45'/37°37')	Анапа (44°53'/37°19')	Мурманск (68°58'/33°5')
Январь	1,6 (**)	25 (2:34)	0,0 (**)
Февраль	8,3 (**)	25 (0:29)	0,9 (**)
Март	25 (0:30)	25 (0:12)	7,5 (**)
Апрель	25 (0:11)	25 (0:07)	25 (0:33)
Май	25 (0:07)	25 (0:05)	25 (0:14)
Июнь	25 (0:06)	25 (0:04)	25 (0:10)
Июль	25 (0:06)	25 (0:04)	25 (0:11)
Август	25 (0:08)	25 (0:05)	25 (0:20)
Сентябрь	25 (0:18)	25 (0:09)	25 (1:19)
Октябрь	25 (1:34)	25 (0:22)	2,0 (**)
Ноябрь	2,2 (**)	25 (1:37)	0,1 (**)
Декабрь	0,9 (**)	6,3 (**)	0,0 (**)

Примечание.

* Минимально необходимое время (чч:мм) пребывания на солнце с открытыми лицом и руками, необходимое для эндогенного синтеза витамина D₃, эквивалентного 25 мкг или 1000 МЕ/л с учетом предположения, что других (пищевых) источников витамина D нет.

(**) Количество синтезируемого витамина D₃ в условиях пребывания на солнце в течение всего светового дня. Для сравнения: длительность солнечного сияния в Москве в декабре 2007 г. составила 10 ч. Соответственно, максимально возможная УФ экспозиция в этот месяц для жителей этого города могла составить не более 20 мин в день. Для жителей указанных городов потребность в витамине D₃ рассчитывалась на 15 число каждого месяца. Тип кожи был указан как II (типичный для людей европейской расы), минимальное время экспозиции определялось как время, которое необходимо провести на открытом солнце после 10:30, даже при наличии облачности. Для всех городов толщина озонового слоя была указана как средняя, УФ индекс был оценен в 5 баллов (возможный диапазон от 0 до 20), поверхность Земли — плотная (каменистая). Высота над уровнем моря составляет 200 м для Москвы, 53 и 50 м для Анапы и Мурманска, соответственно.

Healthy Vitamin D Status; доступно на: http://nadir.nilu.no/~olaeng/fastrt/VitD-ez_quartMED.html) показывают, что у лиц, проживающих в г. Москве, эндогенный синтез витамина D₃ способен полностью покрыть потребности организма в период с марта по сентябрь включительно (при УФ экспозиции от 30 до 130 мин; табл. 2), т.е. коррекция содержания витамина D в рационе должна быть обязательной, как минимум, в течение 4 мес (с ноября по февраль). По другим регионам страны необходимая длительность дотации витамина D варьирует от 1 мес (декабрь) в Анапе до 6 мес (с апреля по сентябрь) — в Мурманске (см. табл. 2). Эти расчеты отчасти соответствуют результатам прямых наблюдений, показавших, что у жителей городов, находящихся в Северном полушарии на широтах 42° (Бостон, США), 52° (Эдмонтон, Канада) и 61° (Берген, Норвегия), адекватного эндогенного синтеза витамина D₃ нет в течение 4, 5 и 6 мес, соответ-

ственно [39]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что программа VitD_quartMED использует в качестве адекватного количества суточной потребности в витамине D уровень в 25 мкг, тогда как по некоторым данным, только у взрослых этот уровень почти в 4 раза выше (~96 мкг) [36]. Кроме того, расчет с помощью этой программы не учитывает наличие лаг-периода, связанного с отсроченным (на 1–2 мес) увеличением концентрации 25(OH)D₃ в периферической крови, о чем говорилось выше.

Уровень 25(OH)D₃ и минеральная плотность костной ткани

Наличие сезонных колебаний концентрации 25(OH)D₃ как у детей, так и взрослых не вызывает сомнений. Однако вопрос о биологических последствиях этих изменений, по-прежнему, остается предметом для дискуссии. Ранее, наличие «сезонных» изменений было отмечено и для некоторых денситометрических характеристик костной ткани. Так, в исследовании E. Bergstrahl и соавт. (1990), было установлено, что пик минеральной плотности костной ткани (МПКТ) приходится на летний период (август месяц) [40]. Наличие «сезонных» изменений МПКТ было подтверждено и в более поздних работах. В частности, P. Rapuri и соавт. было показано, что в июле–августе МПКТ (общая, позвонков L_{2–4} и лучевой, но не бедренной кости) на 6,1–8,4% выше, чем в январе–феврале [41]. Однако сопоставление результатов одновременно-го определения МПКТ и концентрации 25(OH)D₃ позволяет утверждать: несмотря на то, что изменение этих показателей в течение года происходит в схожей манере (рис. 4), их связь не является причинно-следственной и определяется иными причинами. Например, рост МПКТ может происходить в результате увеличения физической активности индивида в летний период [40].

Вместе с тем, результаты множества наблюдений указывают на то, что низкая концентрация 25(OH)D₃ способна негативно влиять на состояние костной ткани в последующем. Большая часть этих данных получена в результате проведения одномоментных исследований, в которых корреляция концентрации 25(OH)D₃ и значений МПКТ у детей анализировалась без учета «сезонной» динамики этих показателей. Практически во всех этих исследованиях было отмечено (в том числе и с учетом коррекции на исходные различия), что чем выше уровень 25(OH)D₃, тем выше МПКТ, причем при отсутствии очевидного порогового эффекта [42–44]. Кроме того, в 2-х исследованиях эта связь была подтверждена только для костной ткани верхних, но не нижних, конечностей [42, 43].

Влияние 25(OH)D₃ на формирование костной ткани у детей оценивались в 2-х исследованиях [45, 46]. Однако результаты их были прямо противоположными. В частности, в исследовании M. Lehtonen-Veroma и соавт. было показано, что у девочек в возрасте 9–15 лет с исходными значениями 25(OH)D₃ < 20 нмоль/л через 3 года прирост МПКТ позвонков L_{2–4}, но не шейки бедра, в абсолютном выражении был на 4% меньше, чем в группе с уровнем 25(OH)D₃ ≥ 37,5 нмоль/л (+12,7 и +16,7%, соответственно) [45]. При коррекции с учетом возраста, изменений роста и веса, уровня физической активности, содержания кальция в рационе и исходных значений МПКТ было установлено, что прирост МПКТ поясничных позвонков в течение 3 лет при уровне 25(OH)D₃ ≥ 37,5 нмоль/л



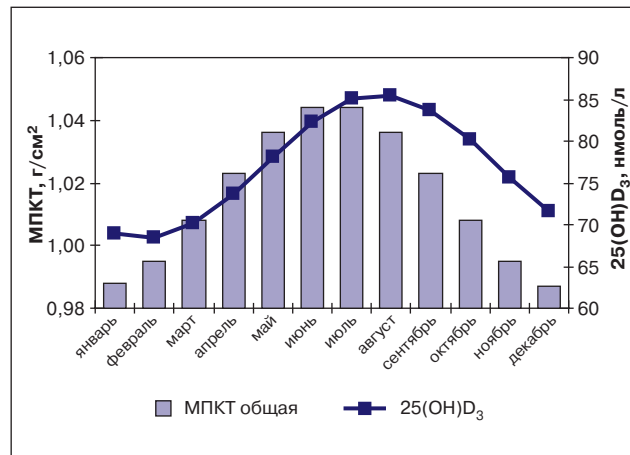
выше на 26%, чем у девочек с недостаточностью витамина D. Кроме того, при исходном уровне $25(\text{OH})\text{D}_3 > 50$ нмоль/л не было отмечено ни одного случая снижения значений МПКТ за период исследования. В работе F. Tyllavsky и соавт. была отмечена прямо противоположная закономерность — более значительное увеличение МПКТ в течение 2 лет наблюдения было отмечено у детей (в возрасте 8–13 лет) с более низкими исходными значениями $25(\text{OH})\text{D}_3$ [46]. При обсуждении результатов исследования авторы связали этот эффект с дополнительным приемом детьми 1000 мг кальция в сутки.

Коррекция «сезонной» недостаточности витамина D

Концепция функционального питания, разрабатываемая в течение последних 10 лет экспертами FUFOS (The European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe — комиссия по вопросам функционального питания), содержит ряд положений о биомаркерах — потенциальных и функционально значимых критериях оценки обоснованности и эффективности изменений в питании [47]. В соответствии с положениями этой концепции выделяются экспозиционные и функциональные биомаркеры, а также состояния (показатели), связанные с промежуточными («суррогатными») конечными точками⁶. В качестве первых могут выступать показатели, уровень которых в биологическом материале (кровь, моча и др.) является прямым отражением количества вводимого в рацион нутриента. Функциональными являются биомаркеры, изменение величины которых дает представление о характере биологического ответа на вводимый нутриент. Промежуточные конечные точки — интегральные характеристики состояния отдельных систем и тканей организма, отражающие уровень здоровья, самочувствия или риска развития заболевания. В случае с витамином D, наиболее доступным и в настоящее время широко используемым экспозиционным маркером является уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке периферической крови, функциональным маркером — величина абсорбции кальция из просвета кишечника [48], «суррогатной» конечной точкой — МПКТ.

Вместе с тем, наиболее важным результатом коррекции недостаточности витамина D у детей в возрасте старше 3 лет, несомненно, является предупреждение переломов, а в случае наступившего перелома, т.н. «твердой» конечной точки, более быстрое выздоровление, восстановление трудоспособности (способности к обучению) и качества жизни. Однако на сегодняшний день нет данных рандомизированных исследований о влиянии добавления витамина D (D_2 или D_3) в пищу или обогащенных витамином продуктов на риск переломов или темпов и качества восстановления здоровья после них. Имеются лишь косвенные свидетельства о том, что низкий уровень метаболитов витамина D_3 связан с высоким риском переломов у детей в возрасте до 16 лет [49]. Следует заметить, что снижение риска переломов и неспровоцированных падений в результате введения в рацион дополнительного количества витамина D или его активных метаболитов отмечено для пожилых лиц [50, 51]. Более того, согласно результатам мета-анализа

Рис. 4. «Сезонные» колебания концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ и МПКТ (адаптировано из [41])



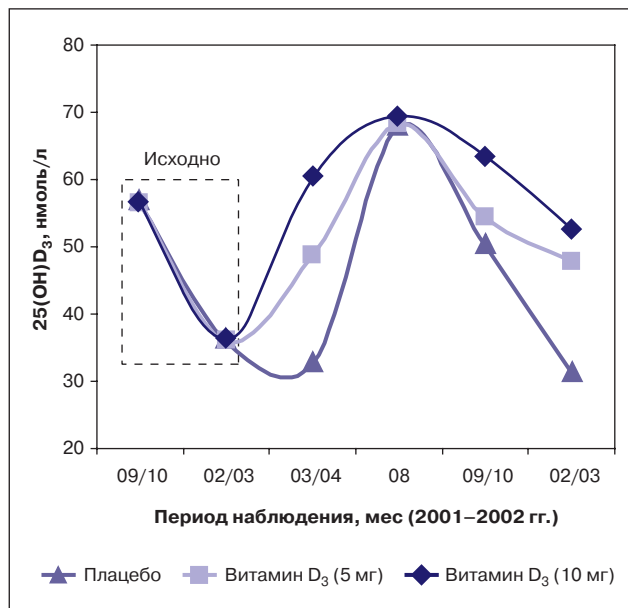
H. Bischoff-Ferrari и соавт., принципиальное значение для снижения риска переломов имеет не столько доза витамина D, сколько достигаемый в результате нутритивной поддержки уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ [50]. Наиболее заметное снижение риска переломов авторами мета-анализа было отмечено при уровне $25(\text{OH})\text{D}_3$ на момент завершения исследований ~ 100 нмоль/л [50].

Связь уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ с риском переломов у детей на сегодняшний день не изучена. С другой стороны, имеется несколько подтверждений ассоциации концентрации этого метаболита со значением МПКТ у детей [42–45]. В свою очередь, уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ существенно повышается при дотации детей витамином D_3 , что было подтверждено в большинстве плацебоконтролируемых исследований, включавших лиц этой возрастной категории. Однако параллельный анализ «сезонного» изменения концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ и МПКТ в результате применения витамина D_3 (в дозе 5 и 10 мкг/сут) по сравнению с плацебо был проведен только в одном исследовании [52]. Причем интересной особенностью этого исследования было то, что влияние дотации витамина D_3 было проанализировано в 2 группах детей (девочки в возрасте 11–12 лет), разделенных с учетом начала его назначения (рис. 5). В результате было отмечено, что дотация витамина D_3 в сентябре–октябре предупреждает «сезонное» снижение $25(\text{OH})\text{D}_3$ в зимний период, хотя в последующем относительно высокий уровень этого метаболита сохранялся только в группе детей, получавших 10 мкг витамина D_3 в сутки. Дотация витамина в феврале–марте позволяла достичь желаемого эффекта только через год с момента начала исследования, тогда как при втором визите (в августе) у детей этой группы при приеме плацебо уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ не отличался от аналогичных показателей в группах сравнения [52]. Оценка изменений показателей, отражающих состояние костной ткани, показала, что в течение 12 мес величина МПКТ бедренной кости (проксимальной ее части) увеличилась на 0,045; 0,062 и 0,064 г/см² ($p = 0,081$ при $df = 2$), МПКТ позвонков L_{2-4} — на 0,065; 0,074 и 0,087 г/см², соответственно

⁶ В тексте представлена авторская адаптация определений биомаркеров, представленных в оригинальном виде, соответственно как «relate to the exposure to the food component», «relate to the target function or biological response», «relate to an appropriate intermediate endpoint» [47].

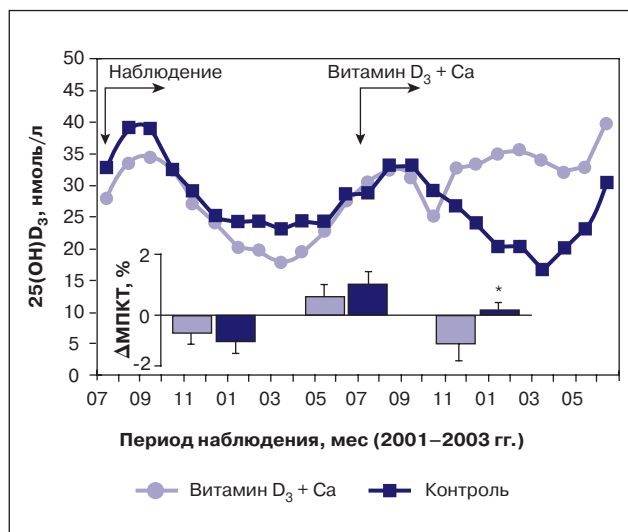


Рис. 5. Изменение концентрации 25(OH)D в ответ на добавление в рацион питания витамина D₃ (5 и 10 мкг или 200 и 400 МЕ; адаптировано из [52])



76

Рис. 6. «Сезонное» изменение концентрации 25(OH)D₃ и значений МПКТ бедренной кости у взрослых до и после применения витамина D₃ (адаптировано из [29])



Примечание.

* $p = 0,05$ — по сравнению с величиной изменения МПКТ в группе контроля за аналогичный период.

($p = 0,066$, $df = 2$). Статистически значимого изменения показателя минерализации костной ткани (ВМС) отмечено не было. Однако, при учете детей с комплаентностью > 80%, было отмечено, что прирост значений ВМС бедренной кости в группах детей, получавших витамин D₃

(5 и 10 мкг/сут), был на 14,3 и 17,2%, а по позвонкам L_{2–4} — на 12,5% (группа, получавшая витамин D₃ в дозе 10 мкг/сут) выше, чем в группе с плацебо [52].

Более детальный анализ влияния дотации витамина D₃ (500 МЕ + 500 мг кальция) на уровень 25(OH)D₃ в сыворотке крови в течение всего года был проведен в открытом рандомизированном исследовании С. Meier и соавт. [29]. Было установлено, что добавление витамина D₃ в комплексе с кальцием не только поддерживало у участников исследования уровень 25(OH)D₃ в крови в осенне-зимне-весенний период на уровне его значений в летние месяцы, но и предупреждало снижение МПКТ бедренной кости в зимние месяцы (рис. 6). Более того, в результате дотации витамина D₃ в «зимний» период было отмечено увеличение МПКТ позвонков (на уровне L_{2–4}), тогда как в группе контроля («обычное» питание) средняя величина этого показателя снижалась [29]. Обращает на себя внимание, что первые 4 мес применения витамина D₃ (с июля по октябрь) уровень 25(OH)D₃ в группах сравнения практически не различался. И только после этого он стал заметно повышаться в основной группе и снижаться в группе контроля, причем эти различия сохранились до конца исследования, в том числе и в последующие летние месяцы. Это наблюдение указывает на отсроченный эффект пищевой коррекции недостаточности витамина D₃ при ее начале летом. С другой стороны, именно на летние месяцы приходится максимальный вклад эндогенного витамина D₃ в уровень 25(OH)D₃. Суммируя эти факты можно предположить, что дотацию витамина D₃ для предупреждения его «сезонной» недостаточности следует начинать не раньше середины осени.

Не менее сложный вопрос — как долго следует проводить нутритивную поддержку витамином D₃ и должна ли она быть непрерывной? Результаты двух мета-анализов рандомизированных исследований влияния витамина D₃ на риск переломов и неспровоцированных падений показывают, что основной целью его профилактического применения должно стать достижение «целевого» уровня 25(OH)D₃ [50, 51]. У детей, согласно рекомендациям экспертов Американской академии педиатрии (2008), этот уровень должен составлять > 50 нмоль/л [53]. Если у ребенка уровень 25(OH)D₃ выше порогового значения регистрируется в летний период, то, вероятно, речь должна идти о «сезонной» (предположительно, с октября по апрель включительно⁷) профилактике недостаточности витамина D₃. Однако, если и летом уровень 25(OH)D₃ у ребенка ниже порогового, то выбор в пользу постоянной дотации витамина D₃ представляется более обоснованным. Использование с этой целью обогащенных витамином D₃ продуктов питания позволит избежать проблем, связанных с недостаточно высокой приверженностью к коррекции, проводимой с применением таблетированных форм витамина [54]. Вместе с тем, нет данных о возможности предупреждения «сезонного» снижения уровня 25(OH)D₃ у детей при употреблении в пищу обогащенных молочных продуктов. Однако на примере старших подростков и взрослых мужчин (возраст 17–54 года) было показано, что при употреблении обога-

⁷ Как показал анализ результатов исследования С. Brot и соавт. [13], максимальный уровень 25(OH)D₃, скорректированный с учетом продолжительности солнечного сияния, приходится на май месяц (см. рис. 4). Обоснование месяца начала сезонной профилактики (октябрь) получено на основании результатов исследования С. Meier и соавт. (см. рис. 6) [29].





Растушка®

- Увеличение плотности костей на 5% в детстве снижает риск переломов в будущем в 2 раза*
- Для здорового роста костей одного кальция недостаточно: значительная часть кальция не усваивается при недостатке витамина Д
- Растушка обогащен кальцием и витамином Д, который помогает кальцию усваиваться гораздо лучше



*Cameron et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(10), 2004

На правах рекламы
Товар сертифицирован





щенного молока (12 мкг витамина D₃ + 1525 мг кальция на 1 литр продукта) снижение уровня 25(OH)D₃ в зимние месяцы было вдвое менее выраженным, чем в группе контроля [55]. По данным мета-анализа рандомизированных исследований, эффект употребления в пищу обогащенных витамином D₃ молочных продуктов может быть еще более значительным [56]. В частности, авторами мета-анализа было установлено, что увеличение концентрации 25(OH)D₃ в сыворотке крови при употреблении продуктов, содержащих от 3,4 до 25,0 мкг витамина D₃ в сутки, составляет от 14,5 до 34,5 нмоль/л, — эффект наиболее очевидный при учете исследований, анализировавших преимущество обогащенных молочных продуктов.

Печально, но в России эпидемиологические или когортные исследования, направленные на изучение обеспеченности детей витамином D, ранее не проводились. Лишь по данным единичных исследований можно говорить о высокой распространенности недостаточности витамина D₃ среди российских детей. Так, Масагиной О.А., даже при использовании относительно низкого порогового значения уровня 25(OH)D₃ (< 35 нмоль/л), недостаточность витамина D была обнаружена у 52% здоровых детей и подростков в возрасте от 8 до 17 лет [17]. Очевидно, что при использовании более высоких значений критерия недостаточности (< 50 нмоль/л), недостаточность будет обнаружена не менее чем у 2/3 российских детей.

Не анализировалось в России также и наличие «сезонных» изменений уровня 25(OH)D₃, в том числе и у детей, их выраженность, а также возможность коррекции при добавлении в рацион витамина D (D₂ или D₃) в виде пищевой добавки, в составе витаминных комплексов или обогащенных ими продуктов. В одном исследовании

с открытым дизайном были отмечены положительные тенденции в изменении денситометрических показателей костной ткани у здоровых детей при регулярном употреблении йогурта («Растишка», Данон), обогащенного витамином D₃ и кальцием. Авторами исследования было отмечено, что регулярное в течение 6 мес употребление детьми в возрасте 5–6 лет двух порций обогащенного йогурта (дополнительно 0,8 мкг витамина D и 432 мг кальция) приводило к увеличению прочности кости (оценивалось по значению Z-score), по сравнению с детьми контрольной группы («обычный» рацион питания) [57].

Таким образом, анализ литературы показывает, что «сезонное» снижение концентрации ключевого метаболита системы «витамина D» — 25(OH)D₃ происходит как у детей, так и у взрослых. Основным источником 25(OH)D₃, равно как и кальцитриола — активной формы витамина D, в летние месяцы является холекальциферол (эндогенный витамин D₃), синтезируемый в коже под воздействием УФ лучей. В малосолнечные («холодные») месяцы (с октября по март) роль эндогенного витамина D₃ существенно снижается, и в качестве основного источника 25(OH)D₃ в крови выступает экзогенный витамин D (D₂ и D₃), поступающий в организм с пищей или дотационно в составе пищевых добавок либо витаминных комплексов. Имеется ряд подтверждений о положительной связи 25(OH)D₃ с денситометрическими показателями костной ткани у детей. В рамках рандомизированных исследований получены доказательства того, что профилактика «сезонного» снижения уровня 25(OH)D₃ в крови предупреждает снижение МПКТ у взрослых, а у детей может способствовать увеличению минерализации костной ткани, вероятно, снижая риск развития остеопороза и переломов в старшем возрасте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCollum E.F., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition // J. Biol. Chem. — 1922. — № 53. — P. 293–312.
2. Huldschinsky K. Curing rickets by artificial UV-radiation (Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohensonne) // Deutsche Med Wochenschr (in German). — 1919. — № 45. — P. 712–713.
3. Rauschkolb E.W., Winston D., Fenimore D.C. et al. Identification of vitamin D₃ in human skin // J. Invest. Dermatol. — 1969. — № 53. — P. 289–293.
4. Sniadecki J. Cited by W. Mozolowski. Jerdrzej Sniadecki (1768–1883) on the cure of rickets // Nature. — 1939. — № 143. — P. 121 (цитировано по: Holick M.F. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D — new horizons for the 21st century // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — V. 60, № 4. — P. 619–630).
5. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — V. 88, № 2. — P. 491–499.
6. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness // Photochem. Photobiol. — 2005. — V. 81, № 6. — P. 1287–1290.
7. MacLaughlin J., Holick M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃ // J. Clin. Invest. — 1985. — V. 76, № 4. — P. 1536–1538.
8. Webb A.R., Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status // Photochem. Photobiol. — 2006. — V. 82, № 6. — P. 1697–1703.
9. Fitzpatrick T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI // Arch. Dermatol. — 1988. — V. 124, № 6. — P. 869–871.
10. Lenders C.M., Feldman H.A., Von Scheven E. et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents // Am. J. Clin. Nutr. — 2009. — V. 90, № 3. — P. 459–467.
11. Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L. et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited // J. Intern. Med. — 2000. — № 247. — P. 260–268.
12. Hatun S., Islam O., Cizmecioglu F. et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing // J. Nutr. — 2005. — V. 135, № 2. — P. 218–222.
13. Brot C., Vestergaard P., Kolthoff N. et al. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone // Br. J. Nutr. — 2001. — V. 86 (Suppl. 1). — P. 97–103.
14. Devgun M.S., Paterson C.R., Johnson B.E., Cohen C. Vitamin D nutrition in relation to season and occupation // Am. J. Clin. Nutr. — 1981. — V. 34, № 8. — P. 1501–1504.
15. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — V. 80, № 6. — P. 1710–1716.
16. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации / Под ред. Тутельян В.А. — М., 2008. — 39 с.



17. Масягина О.А. Нарушение обмена кальция у детей с патологией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2006. — 21 с.
18. Holick M.F. Vitamin D. A millenium perspective // *J. Cell Biochem.* — 2003. — № 88. — P. 296–307.
19. MacLaughlin J.A., Anderson R.R., Holick M.F. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin // *Science.* — 1982. — V. 216, № 4549. — P. 1001–1003.
20. Holick M.F., MacLaughlin J.A., Clark M.B. et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences // *Science.* — 1980. — № 210. — P. 203–205.
21. Duelland S., Pedersen J.L., Helgerud P., Drevon C.A. Absorption, distribution, and transport of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in the rat // *Am.J. Physiol.* — 1983. — № 245. — P. 463–467.
22. Norman A.W. Bone biochemistry and physiology from the perspectives of the vitamin D endocrine system // *Current Opinion Rheumatol.* — 1992. — № 4. — P. 375–382.
23. Holick M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2004. — V. 80 (Suppl. 6). — P. 1678–1688.
24. Matsuoka L.Y., Ide L., Wortsman J. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — № 64. — P. 1165–1168.
25. Preece M.A., Tomlinson S., Ribot C.A. et al. Studies of vitamin D deficiency in man // *Q.J. Med.* — 1975. — V. 44, № 176. — P. 575–589.
26. Schlichting C.L., Styer D.J. Vitamin D status of submariners during patrol. Naval Submarine Medical Research Laboratory, 1989. — Report № 1129. [цитировано по: Gertner J., Horn W. Vitamin D supplementation in submariners. — 2008. Доступно на: <http://www.dtic.mil/dtic/>].
27. Dlugos D.J., Perrotta P.L., Horn W.G. Effects of the submarine environment on renal-stone risk factors and vitamin D metabolism // *Undersea Hyperb. Med.* — 1995. — № 22. — P. 145–152.
28. Duplessis C.A., Harris E.B., Watenpaugh D.E., Horn W.G. Vitamin D supplementation in underway submariners // *Aviat. Space Environ. Med.* — 2005. — V. 76, № 6. — P. 569–575.
29. Meier C., Woitge H.W., Witte K. et al. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial // *J. Bone Miner. Res.* — 2004. — V. 19, № 8. — P. 1221–1230.
30. Rockell J.E., Green T.J., Skeaff C.M. et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5–14 y // *J. Nutr.* — 2005. — V. 135, № 11. — P. 2602–2608.
31. Davies P.S., Bates C.J., Cole T.J. et al. Vitamin D: seasonal and regional differences in preschool children in Great Britain // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1999. — V. 53, № 3. — P. 195–198.
32. Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — V. 158, № 6. — P. 531–537.
33. Willis C.M., Laing E.M., Hall D.B. et al. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2007. — V. 85, № 1. — P. 124–130.
34. Willett A.M. Factors affecting vitamin D status in older adolescents and their relevance to bone health. PhD Thesis. — University of Cambridge, 2004 (цитировано по: Willett A.M. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents // *Proc. Nutr. Soc.* — 2005. — V. 64, № 2. — P. 193–203).
35. Macdonald H.M., Mavroei A., Barr R.J. et al. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D // *Bone.* — 2008. — V. 42, № 5. — P. 996–1003.
36. Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2003. — V. 77, № 1. — P. 204–210.
37. Heaney R.P., Armas L.A., Shary J.R. et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 87, № 6. — P. 1738–1742.
38. Stryd R.P., Gilbertson T.J., Brunden M.N. A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — V. 48, № 5. — P. 771–775.
39. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2004. — V. 79, № 3. — P. 362–371.
40. Bergstralh E.J., Sinaki M., Offord K.P. et al. Effect of season on physical activity score, back extensor muscle strength, and lumbar bone mineral density // *J. Bone Miner. Res.* — 1990. — V. 5, № 4. — P. 371–377.
41. Rapuri P.B., Kinyamu H.K., Gallagher J.C., Haynatzka V. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — V. 87, № 5. — P. 2024–2032.
42. Marwaha R.K., Tandon N., Reddy D.R. et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2005. — V. 82, № 2. — P. 477–482.
43. Cashman K.D., Hill T.R., Cotter A.A. et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 87, № 4. — P. 1039–1044.
44. Foo L.H., Zhang Q., Zhu K. et al. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls // *J. Nutr.* — 2009. — V. 139, № 5. — P. 1002–1007.
45. Lehtonen-Veromaa M.K., Mottonen T.T., Nuotio I.O. et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2002. — V. 76, № 6. — P. 1446–1453.
46. Tylavsky F.A., Ryder K.M., Li R. et al. Preliminary findings: 25(OH)D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2007. — V. 26, № 5. — P. 462–470.
47. Diplock A.T., Aggett P.J., Ashwell M. et al. Scientific concepts of functional foods in Europe // *Br.J. Nutr.* — 1999. — V. 81 (Suppl. 1). — P. 1–27.
48. Seamans K.M., Cashman K.D. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2009. — V. 89, № 6. — P. 1997–2008.
49. Bener A., Al-Ali M., Hoffmann G.F. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem // *Minerva Pediatr.* — 2009. — V. 61, № 1. — P. 15–22.
50. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — V. 169, № 6. — P. 551–561.
51. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2009. — № 339. — P. 3692.
52. Viljakainen H.T., Natri A.M., Karkkainen M. et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — V. 21, № 6. — P. 836–844.
53. Wagner C.L., Greer F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* — 2008. — V. 122, № 5. — P. 1142–1152.
54. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep.)* — 2007. — № 158. — P. 1–235.
55. McKenna M.J., Freaney R., Byrne P. et al. Safety and efficacy of increasing wintertime vitamin D and calcium intake by milk fortification // *QJM.* — 1995. — V. 88, № 12. — P. 895–898.
56. O'Donnell S., Cranney A., Horsley T. et al. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review // *Am.J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 88, № 6. — P. 1528–1534.
57. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Дефицит кальция — возможности пищевой коррекции у дошкольников // *Consilium medicum. Педиатрия.* — 2007. — № 1. — С. 80–83.