

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616.8-053.2-092: 615. 356: 577.161.2

DOI: 10.17816/pmj39569-79

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ МОЗГА В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕЗА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Т.П. Калашникова**, *А.В. Поповская*, *А.В. Минасанова*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

EFFECT OF VITAMIN D ON BRAIN DEVELOPMENT DURING ONTOGENESIS: LITERATURE REVIEW

*T.P. Kalashnikova**, *A.V. Popovskaya*, *A.V. Minasanova*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Статья носит обзорный характер. Представлены сведения о метаболизме витамина D и его значении в формировании мозга в пренатальном и постнатальном периодах. Проанализированы современные сведения о влиянии на нейрогенез, активность нейромедиаторных систем, становление когнитивного статуса и качества эмоционального состояния детей и подростков. Обсуждается роль витамина D в патогенезе расстройств аутистического спектра (РАС), резистентных форм эпилепсии, девиантных вариантов развития у детей.

Ключевые слова. Витамин D, девиантные варианты развития, дефицит витамина D у детей, гиповитаминоз D.

The article presents a review. Information on metabolism of vitamin D and its significance in the formation of the brain in the prenatal and postnatal periods is given. An up-to-date data regarding the effect of vitamin D on neurogenesis, activity of neurotransmitter systems, formation of cognitive status and quality of emotional state in children and adolescents is analyzed. The role of vitamin D in pathogenesis of autistic spectrum disorders, resistant forms of epilepsy, deviant variants of development in children is discussed.

Keywords. Vitamin D deviant variants of development in children, D hypovitaminosis.

© Калашникова Т.П., Поповская А.В., Минасанова А.В., 2022

тел. +7 922 244 82 74

e-mail: tpkalashnikova@rambler.ru

[Калашникова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики; Поповская А.В. – студентка IV курса педиатрического факультета; Минасанова А.В. – студентка IV курса педиатрического факультета].

© Kalashnikova T.P., Popovskaya A.V., Minasanova A.V., 2022

tel. +7 922 244 82 74

email: tpkalashnikova@rambler.ru

[Kalashnikova T.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Medical Genetics; Popovskaya A.V. – forth-year student, Pediatric Faculty; Minasanova A.V. – forth-year student, Pediatric Faculty].

ВВЕДЕНИЕ

Современные нейронауки изучают различные патогенетические и саногенетические аспекты в функционировании мозга. Значительную роль в онтогенезе центральной нервной системы играют метаболические факторы, в частности, оптимальное содержание микроэлементов и витаминов в организме и их многообразное биологическое значение.

Изучение метаболизма витамина D продолжается уже более 100 лет по всему миру. Открыл витамин D британский фармаколог Эдвард Мелланб в 1919 г. Структура витамина D была описана немецким учёным Адольфом Виндаусом [1]. Вплоть до 80-х гг. прошлого века единственным назначением витамина D являлась профилактика и лечение рахита у детей. Однако после открытия рецепторов к витамину D в различных органах и тканях интерес в научном сообществе к нему значительно возрос [2, 3]. В настоящее время все больше исследуются плейотропные и внекостные эффекты витамина D. Доказана взаимосвязь между дефицитом витамина D и различными заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, иммунной и других систем у детей [2].

Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что в настоящее время не менее 30–50 % населения в различных странах и регионах мира имеют низкие показатели витамина D в крови [4].

Всего к группе витамина D относится шесть стероидов. Но ключевую роль в организме человека играют два из них: витамин D₂ – эргокальциферол и витамин D₃ – холекальциферол. Основные источники витамина D₂ – это рыба, молоко, а также хлеб и грибы. Поступивший в организм, витамин D₂ подвергается всасыванию в тонком кишечнике в присутствии желчи, далее он включа-

ется в состав хиломикронов и проходит затем аналогичные с холекальциферолом этапы метаболизма. Из-за крайне малой витаминной активности эргокальциферол практически не применяется в лекарственном виде.

Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в эпидермисе кожи из превитамина D (7-дегидрохолестерола) при воздействии УФО. Далее холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и большая его часть (70 %) из кровотока поступает в печень, а оставшаяся часть поступает в жировые клетки и формирует депо витамина D [5].

Метаболизм витамина D представляет собой длинную цепочку. Вначале он создает комплекс с витамин-D-связывающим белком (VDBP) и альбумином, транспортируется в печень. И в печени путем гидроксирования превращается в первый активный метаболит – 25(OH)D (25-гидроксивитамин D – кальцидиол) [6]. 25(OH)D – является основным циркулирующим метаболитом витамина D, период его жизни составляет около 3 недель. Поэтому он считается наиболее точным индикатором уровня витамина D. Его концентрация у здоровых детей находится в пределах 15–40 нг/мл. Уменьшение этого метаболита до 10 нг/мл говорит о D-дефиците. Уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза [7, 8]. Также всасывание витамина D зависит от адекватного переваривания и усвоения пищевого жира [9].

На втором этапе метаболизма 25(OH)D₃ переносится в почки с помощью транспортных белков (VDBP). Образовавшийся комплекс 25(OH)D₃/VDBP взаимодействует с клетками проксимальных канальцев, которые реабсорбируют 25(OH)D₃ из клубочкового фильтрата. Далее происходит гидроксирование 25(OH)D₃ до биологически высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)2D и 24,25(OH)2D). По современным данным, 1,25(OH)2D – это гормон, ко-

торый по своей активности от 10 до 100 раз (по разным данным) превышает активность 25(OH)D [10]. 25(OH)D₃ способен конвертироваться в 1,25(OH)2D₃ в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах и слизистой оболочке кишечника [11]. Благодаря образованию 24,25(OH)2D существует главный способ катаболизма и экскреции производных витамина D в организме [12]. Мишенями активных метаболитов витамина D₃ являются рецепторы витамина D₃ (VDR – vitamin D receptor), которые присутствуют более чем в 38 органах и тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект [13, 14].

Витамин D имеет особое биологическое значение на различных этапах жизни. Важную роль играет во время беременности, он благоприятно влияет на систему «мать – плацента – плод», участвуя: в процессе имплантации [15, 16]; в формировании плацентарного комплекса [17]; регуляции адекватного иммунного ответа на формирующуюся беременность [18]; в нормальном развитии костно-хрящевого скелета плода [19]; в обеспечении местного иммунитета во влагалище [20]. Пренатальный дефицит витамина D может повысить риск развития у плода: врожденной катаракты, аутоиммунных заболеваний, диабета I типа, сердечно-сосудистых и атопических заболеваний [21, 22].

Витамин D у беременной женщины влияет на нейрокогнитивное развитие плода. Низкий уровень у матери приводит к нарушению речи и языковым трудностям в дальнейшем у потомства [23]. Младенцы, рожденные женщинами с дефицитом 25(OH)D (< 15 нг/мл), по общепринятым шкалам оценки развития имели достоверно низкие показатели речевых навыков по сравнению с детьми, рожденными матерями с нормальным показателями витамина D (> 30 нг/мл). [24, 25]. Снижение уровня 25-гидроксиви-

тамина D у матери на раннем сроке беременности повышает риск развития СДВГ у ребенка [26]. В эксперименте дефицит витамина D во время беременности приводит к увеличению импульсивного поведения потомства на фоне отсутствия ингибирующего контроля [27].

В эксперименте доказано, что пренатальный дефицит витамина D связан с нарушениями синаптической пластичности в зубчатой извилине, в частности, приводил к значительному ухудшению латентного торможения и нарушениям долгосрочного потенцирования в гиппокампе. Гиппокамп и его зубчатая извилина имеют большое значение для поддержки функции памяти [28]. Предполагается, что витамин D влияет непосредственно на дифференцировку аксонов олигодендроцитов, относительный недостаток витамина D может усиливать апоптоз олигодендроглии. Дефицит витамина D при беременности в последние два триместра увеличивает риск развития рассеянного склероза у младенцев [29, 30].

Витамин D оказывает свое влияние на развитие мозга не только путем прямого влияния на клеточные процессы, но и воздействием на экспрессию генов через VDRE. [31]. Со стороны нервной системы рецепторы витамина D были обнаружены в нейронах и глиальных клетках, а их самая высокая экспрессия наблюдается в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе и подкорковых серых ядрах, а также в черной субстанции [32]. Витамин D играет важную роль в пролиферации и дифференцировке, передаче сигналов в синапсах, состоянии кальциевых каналов, а также в нейротрофическом и нейропротекторном действии [33]. Нейропротекторное действие витамина D заключается в оказании влияния на синтез нейротрофина, который является эндогенным регулятором развития (нейро- и саноптогенеза, нейропластичности) и участвует в регенерации

нервной системы. Также витамин D способствует синтезу нейромедиаторов, в частности ацетилхолина, дофамина, серотонина и гамма-масляной кислоты [34].

Воздействие витамина D на биосинтез дофамина связано с активацией генной экспрессии основного фермента биосинтеза дофамина – тирозин гидроксилазы (ген TH). При дефиците дофамина у детей отмечается замедленность когнитивных процессов с повышенной инертностью, страдает переключение и поддержание внимания, тонкая моторика, что негативно сказывается на психоречевом развитии и приобретении школьных навыков. В подростковом возрасте изменение метаболизма ассоциировано с формированием аддикций [35]. Кроме того, витамин D защищает дофаминергические нейроны от нейротоксического действия глутамата [36].

Витамин D влияет на обмен других моноаминов в мозге. В эксперименте гиповитаминоз D ассоциирован со уменьшением концентрации эндогенного норадреналина, обусловленного нарушением регуляции уровня кальция в нейронах. В результате имеет место снижение когнитивного потенциала, облегчается формирование алекситимии, обедняется эмоциональный фон [37]. Продemonстрировано модулирующее влияние витамина D на симпатический отдел вегетативной нервной системы [38], а также показана его роль в профилактике окислительного повреждения ткани [39, 40]. Таким образом, часть нейрофизиологических эффектов витамина D обусловлена геномными механизмами – взаимодействиями рецептора витамина D (VDR) с геномной ДНК, поддержание стабильности генома в циклах деления клетки, восстановление ДНК, реструктурирование хромосом, а также поддержку процессов синтеза и деградации белков, модуляция иммунитета, регуляция эмбриогенеза и энергетического метаболизма [41].

Связь многообразия биологических эффектов витамина D с психоэмоциональ-

ным и когнитивным статусом становится более очевидной. Оптимальное развитие и функционирование мозга происходит при уровнях витамина D в крови более 30 нг/мл [42]. Однако современные скрининговые исследования на территории РФ продемонстрировали нормальное содержание витамина D в крови менее чем у 10 % детей разных возрастных групп [43]. Уровни 25(OH)D в сыворотке у детей с девиантными вариантами развития достоверно ниже, чем у нормотипичных сверстников. Установлены корреляции между уровнем 25(OH)D и результатами шкалы Векслера и теста Бентона на визуальную память (BVRT – Benton visual retention test) [44].

Продemonстрировано, что обеспеченность витамином D нормализует перепады настроения в осенне-зимний период при сезонном аффективном расстройстве, которое включает гиперсомнию, вялость, нарушение циркадных ритмов, избыточную потребность в углеводах [45]. Имеются сведения о корреляции низкого уровня 25(OH)D₃ у подростков с депрессией и частотой суицида [46]. Некоторые исследования предполагают связь между витамином D и головной болью; однако основные физиологические механизмы неясны. В целом недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать добавки витамина D всем пациентам с головной болью, однако проблема требует дальнейшего изучения [47, 48].

Значительный дефицит витамина D у детей играет роль фактора риска в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра (РАС) у детей [49, 50]. Два открытых исследования показали, что высокая доза витамина D улучшает основные симптомы РАС примерно у 75 % детей. Витамин применялся в дозе 300 МЕ/кг/сут с максимумом 5000 МЕ/сут [51]. Другие исследования подтверждают, что прием витамина D₃ является безопасной и экономически эффективной формой лечения,

которая может значительно улучшить исход у некоторых детей с РАС, особенно в раннем возрасте [52].

Изучается влияние витамина D на течение резистентных к антиэпилептической терапии (АЭТ) форм эпилепсии. Первоначальный отчет продолжающегося экспериментального исследования в США перорального применения витамина D₃ в дозе 5000 МЕ/сут у пациентов с резистентными эпилептическими припадками свидетельствует, что при назначении высоких доз витамина D (до 5000 МЕ/сут) средняя частота приступов снизилась с 5,18 до 3,64 припадков в месяц через 6 недель и до 4,2 припадков в месяц через 12 недель [53]. Достаточно накоплено сведений о роли витамина D в патогенезе рассеянного склероза (РС) [54]. Эпидемиологические анализы подтверждают, что существует прямая причинно-следственная связь между широтой, воздействием солнца, статусом витамина D и риском рассеянного склероза. Витамин D влияет на регуляцию Т-лимфоцитов, а Т-лимфоциты, в свою очередь, играют роль в патогенезе рассеянного склероза [56].

Выводы

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о многообразии биологического значения витамина D, его неоспоримой роли в развитии и функционировании центральной нервной системы у детей. Задачей является обобщение имеющихся данных и формирование единой концепции по профилактике и лечению дефицита витамина D в детской популяции.

Библиографический список

1. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение: пер. с англ. М.–СПб: БИНОМ: Невский диалект, 2000; 560.
2. Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. Медицинский совет 2015; 18: 102–110.
3. Wierzbicka J., Piotrowska A., Zmijewski M.A. The renaissance of vitamin D. Acta Biochim Pol, 2014; 61 (4): 679–86.
4. Houston D.K. Vitamin D and Age-Related Health Outcomes: Movement, Mood, and Memory. Curr. Nutr. Rep. 2015; 4 (2): 185–200.
5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266–81.
6. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci. 2004; 29: 12: 664–673.
7. Мальцев С.В., Архитова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Казань 2012; 120.
8. Мальцев С.В. Рахит. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. М.: Литтрепа 2007; 285–297.
9. Sanderson S.L. Nutritional Strategies in Gastrointestinal Disease. Canine and Feline Gastroenterology 2013; 409–428.
10. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. Curr. Osteoporos. Rep. 2009; 7: 58–63.
11. Drocourt L., Ourlin J.C., Parcussi J.M. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. J. Biol. Chem. 2002; 277: 25–32.
12. Мальцев С.В., Архитова Н.Н. Витамин D в практике педиатра. Практическая медицина. 2008; 06 (08): 12–23.
13. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D. Педиатрия 2011; 90, 6; 113–119.
14. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. Exp. Biol. Med. 2010; 235 (9): 1034–1045.
15. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy:

effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018; 236 (2): 93–103.

16. *Hollis B.W., Wagner C.L.* Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 113–130.

17. *Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P.* Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016; 7: 43.

18. *Li N., Wu H.M., Hang F.* Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25 (OH) vitamin D and VDR at the fetalmaternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017; 50 (11): 6527.

19. *Munger K.L., Aivo J., Hongell K.* Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 515–519.

20. *Taberi M., Babeiraei A., Foroushani A.R.* Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015; 141 (6): 799–806.

21. *Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю.* Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания* 2013; 11: 27–31.

22. Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа. М. 2015; 112.

23. *Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Roshan Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander.* Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

24. *Hanieh S., Ha T.T., Simpson J.A., Thuy T.T., Khuong N.C., Thoang D.D., Tran T.D., Tuan T., Fisher J., Biggs B.A.* Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study. *PLoS. One.* 2014; 9 (6).

25. *Zhu P., Tong S.L., Hao J.H., Tao R.X., Huang K., Hu W.B., Zhou Q.F., Jiang X.M., Tao F.B.* Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J. Nutr.* 2015; 145 (6): 1232–38.

26. *Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Roshan Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander.* Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

27. *Turner K.M., Young J.W., McGrath J.J., Eyles D.W., Burne T.H.* Cognitive performance and response inhibition in developmentally vitamin D (DVD)-deficient rats. *Behav. Brain. Res.* 2013; 242: 47–53.

28. *Grecksch G., Rutbrich H., Holtt V., Becker A.* Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrinol.* 2009; 34 (1): 258–64.

29. *Abhijit Chaudhuri.* Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2005; 64 (3): 608–18.

30. *Sberrill J Brown.* The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40 (6): 1158–61.

31. *DeLuca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J., Ramagopalan S.V., Ebers G.C.* Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39 (5): 458–84.

32. *Rita Moretti, Maria Elisa Morelli, Paola Caruso.* Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2245.

33. *Natalie J. Groves, John J. McGrath, Thomas H.J. Burne.* Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014; 34: 117–41.
34. *Sultan S., Taimuri U., Basnan S.A., Al-Orabi W.K., Awadallah A., Almowald F., Hazazi A.* Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res.* 2020; 2020: 6097820.
35. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Сардарян И.С., Малявская С.И., Гришина Т.Р., Галустян А.Н., Волков А.Ю., Калачева А.Г., Громов А.Н., Рудаков К.В.* Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 201; 94 (2): 175–84.
36. *Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimobama S., Akaike A.* Protective effects of 1 alpha,25-(OH) (2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40 (6): 761–71.
37. *Brion F., Dupuis Y.* Calcium and monoamine regulation: role of vitamin D nutrition. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1980; 58 (12): 1431–34.
38. *Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander.* Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.
39. *Małgorzata Wrzosek, Jacek Łukaszkiwicz, Michał Wrzosek, Andrzej Jakubczyk, Halina Matsumoto, Paweł Piątkiewicz, Maria Radziwoń-Zaleska, Marcin Wojnar, Grażyna Nowicka.* Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (2): 271–8.
40. *Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С.* Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала»; (краткий обзор). *Вестник науки и образования. Русская секция* 2020; 1.
41. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Гоголева И.В., Майорова Л.А.* Нейростероидные эффекты витамина D. роль в педиатрии. *Фарматека* 2015; 11: 78–87.
42. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М. 2015; 464.
43. *Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Г.В., Язык Т.Э., Малявская С.И., Вахлова И.В., Шуматова Т.А., Романцова Е.Б., Романюк Ф.П., Климов Л.Я., Елжина Т.Н., Пирожкова Н.И., Колесникова С.М., Курьянинова В.А., Васильева С.В., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А.* Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 1: 62–70.
44. *Nassar M.F., Amin D.A., Hamed A.I., Nassar J.F., Abou-Zeid A.E., Attaby M.A.* Vitamin D status and scholastic achievement in middle age childhood. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2012; 42 (2): 349–58.
45. *Frandsen T.B., Pareek M., Hansen J.P., Nielsen C.T.* Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *BMC. Res. Notes.* 2014; 7: 528.
46. *Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L.* Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 50: 210–19.
47. *Giovanni Battista Dell'Isola, Eleonora Tulli, Rossella Sica, Valerio Vinti, Elisabetta Menconi, Giuseppe Di Cara, Pasquale Striano, Alberto Verrotti.* The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5983.

48. Magdalena Nowaczewska, Michał Wiśniński, Stanisław Osiniński, Henryk Kaźmierczak. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 243.

49. Тютюникова Н.Б. Расстройства аутистического спектра. *Архивариус* 2019; 11 (44).

50. Martina Siracusano, Assia Riccioni, Roberta Abate, Arianna Benvenuto, Paolo Curatolo, Luigi Mazzone. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (21): 2460–2474.

51. Junyan Feng, Ling Shan, Lin Du, Bing Wang, Honghua Li, Wei Wang, Tiantian Wang, Hanyu Dong, Xiaojing Yue, Zhida Xu, Wouter G Staal, Feiyong Jia. Clinical improvement following vitamin D₃ supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutr Neurosci*. 2017; 20 (5): 284–290.

52. John Jacob Cannell. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 183–193.

53. Christopher M DeGiorgio, Dieter Hertling, Ashley Curtis, Diana Murray, Daniela Markovic. Safety and tolerability of Vitamin D₃ 5000 IU/day in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 195–197.

54. Жданова Л.И., Томилов И.А., Шнайдер Н.А., Ботьяновская О.В. Рассеянный склероз у детей. *Вестник Клинической больницы* 2008; 51; 2.

55. Charles Pierrot-Deseilligny, Jean-Claude Souberbielle. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010; 133 (7): 1869–88.

REFERENCES

1. Riggs B.L., Melton L.J. Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment. Translated from English. Moscow – St. Petersburg: BINOM: Nevsky dialect 2000; 560 (in Russian).

2. Schwartz G.Ya. Renaissance of vitamin D: molecular biological, physiological and phar-

macological aspects. *Medical Council* 2015; 18: 102–110 (in Russian).

3. Wierzbicka J, Piotrowska A, Żmijewski MA. The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol* 2014; 61 (4): 679–86.

4. Houston D.K. Vitamin D and Age-Related Health Outcomes: Movement, Mood, and Memory. *Curr. Nutr. Rep.* 2015; 4 (2): 185–200.

5. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266–81.

6. Prosser, D.E., Jones, G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004; 29 (12): 664–673.

7. Maltsev S.V., Arkhipova N.N., Sbakirova E.M. Vitamin D, calcium and phosphates in healthy children and in pathology. *Kazan* 2012; 120 (in Russian).

8. Maltsev S.V. *Rickets* Rational pharmacotherapy of children's diseases. Moscow: Litterra 2007; 285–297 (in Russian).

9. Sanderson S.L. Nutritional Strategies in Gastrointestinal Disease. *Canine and Feline Gastroenterology* 2013; 409–428.

10. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7: 58–63.

11. Drocourt L., Ourlin J.C., Parcussi J.M. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 25–32.

12. Maltsev S.V., Arkhipova N.N. Vitamin D in the practice of pediatrician. *Practical medicine* 2008; 06 (08): 12–23 (in Russian).

13. Spirichev V.B. About the biological effects of vitamin D. *Pediatrics* 2011; 90 (6): 113–119 (in Russian).

14. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp. Biol. Med*. 2010; 235 (9): 1034–1045.

15. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018; 236 (2): 93–103.

16. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 453: 113–130.
17. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016; 7: 43.
18. Li N., Wu H.M., Hang F. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetalmaternal interface. *Brazil J Med Biol Res.* 2017; 50 (11): 6527.
19. Munger K.L., Aivo J., Hongell K. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (5): 515–519.
20. Taberi M., Babeiraei A., Foroushani A.R. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2015; 141 (6): 799–806.
21. Reusbeva S.V., Panicheva E.A., Pastukhova S.Yu., Reushev M.Yu. The importance of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *The successes of modern natural science* 2013; 11: 27–31 (in Russian).
22. Vitamin D deficiency in children and adolescents in the Russian Federation: modern approaches to correction: National program. Moscow 2015; 112 (in Russian).
23. Minna Sucksdorff, Alan S. Brown, Roshan Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.
24. Hanieb S., Ha T.T., Simpson J.A., Thuy T.T., Khuong N.C., Thoang D.D., Tran T.D., Tuan T., Fisher J., Biggs B.A. Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: a prospective cohort study. *PLoS. One.* 2014; 9 (6).
25. Zbu P., Tong S.L., Hao J.H., Tao R.X., Huang K., Hu W.B., Zhou Q.F., Jiang X.M., Tao F.B. Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers. *J. Nutr.* 2015; 145 (6): 1232–38.
26. Minna Sucksdorff, Alan S. Brown, Roshan Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.
27. Turner K.M., Young J.W., McGrath J.J., Eyles D.W., Burne T.H. Cognitive performance and response inhibition in developmentally vitamin D (DVD)-deficient rats. *Behav. Brain. Res.* 2013; 242: 47–53.
28. Grecksch G., Ruthrich H., Holtt V., Becker A. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with changes of synaptic plasticity in the dentate gyrus in adult rats. *Psychoneuroendocrino.* 2009; 34 (1): 258–264.
29. Abhijit Chaudhuri. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2005; 64 (3): 608–618.
30. Sherrill J. Brown. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40 (6): 1158–1161.
31. DeLuca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J., Ramagopalan S.V., Ebers G.C. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39 (5): 458–84.
32. Rita Moretti, Maria Elisa Morelli, Paola Caruso. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (8): 2245.
33. Natalie J Groves, John J McGrath, Thomas H J Burne. Vitamin D as a neurosteroid

affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014; 34: 117–41.

34. Sultan S., Taimuri U., Basnan S.A., Al-Orabi W.K., Awadallah A., Almowald F., Hazazi A. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. *J Aging Res.* 2020; 2020: 6097820.

35. Torshin I.YU., Limanova O.A., Sardaryan I.S., Gromova O.A., Malyavskaya S.I., Grishina T.R., Galustyan A.N., Volkov A.Yu., Kalacheva A.G., Gromov A.N., Rudakov K.V. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2015; 94 (2) (in Russian).

36. Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimobama S., Akaike A. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 2001; 40 (6): 761–771.

37. Brion F., Dupuis Y. Calcium and monoamine regulation: role of vitamin D nutrition. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1980; 58 (12): 1431–1434.

38. Minna Sucksdorff, Alan S Brown, Rosban Chudal, Heljä-Marja Surcel, Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Keely Cheslack-Postava, David Gyllenberg, Andre Sourander. Modulation of the sympathetic nervous system in youngsters by vitamin-D supplementation. *Physiol Rep.* 2018; 6 (7): e13635.

39. Małgorzata Wrzosek, Jacek Lukasz-kiewicz, Michał Wrzosek, Andrzej Jakubczyk, Halina Matsumoto, Paweł Piątkiewicz, Maria Radziwoń-Zaleska, Marcin Wojnar, Grażyna Nowicka. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (2): 271–278.

40. Kryzbanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. Neurotrophins and Adaptation

to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity» (Mini-Review). *Vestnik Mezhdunarodnoj akademii nauk. Russkaya sekciya* 2020; 1 (in Russian).

41. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Gogoleva I.V., Maiorova L.A. Neurosteroid effects of vitamin D. role in pediatrics. *Pharmateka* 2015; 11: 78–87 (in Russian).

42. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift. Ed. E.I. Guseva, I.N. Zakharova. Moscow 2015; 464 (in Russian).

43. Zabarova I.N., Maltsev S.V., Borovik T.E., Yatsyk G.V., Malyavskaya S.I., Vablova I.V., Shumatova T.A., Romantsova E.B., Romanjuk F.P., Klimov L.Y., Elkina T.N., Pirojkova N.I., Kolesnikova S.M., Kuryaninova V.A., Vasileva S.V., Mozzhubina M.V., Evseeva E.A. Vitamin D deficiency in young children in Russia (results of a multicenter study – winter 2013–2014). *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2014; 93 (2) (in Russian).

44. Nassar M.F., Amin D.A., Hamed A.I., Nassar J.F., Abou-Zeid A.E., Ataby M.A. Vitamin D status and scholastic achievement in middle age childhood. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 2012; 42 (2): 349–58.

45. Frandsen T.B., Pareek M., Hansen J.P., Nielsen C.T. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *BMC. Res. Notes.* 2014; 7: 528.

46. Grudet C., Malm J., Westrin A., Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 50: 210–219.

47. Giovanni Battista Dell'Isola, Eleonora Tulli, Rossella Sica, Valerio Vinti, Elisabetta Mencaroni, Giuseppe Di Cara, Pasquale Striano, Alberto Verrotti. The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5983.

48. Magdalena Nowaczewska, Michał Wiśniński, Stanisław Osiniński, Henryk Kaźmierczak. The Role of Vitamin D in Primary Headache—from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 243.

49. Tyutyunnikova N.B. Autism spectrum disorders. *Archivarius* 2019; 11 (44) (in Russian).

50. Martina Siracusano, Assia Riccioni, Roberta Abate, Arianna Benvenuto, Paolo Curatolo, Luigi Mazzone. Vitamin D Deficiency and Autism Spectrum Disorder. *Curr Pharm Des*. 2020; 26 (21): 2460–2474.

51. Junyan Feng, Ling Shan, Lin Du, Bing Wang, Honghua Li, Wei Wang, Tiantian Wang, Hanyu Dong, Xiaojing Yue, Zhida Xu, Wouter G Staal, Feiyong Jia. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder. *Nutr Neurosci*. 2017; 20 (5): 284–290.

52. John Jacob Cannell. Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 183–193.

53. Christopher M DeGiorgio, Dieter Hertling, Ashley Curtis, Diana Murray, Daniela Markovic. Safety and tolerability of Vitamin D3 5000 IU/day in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019; 94: 195–197.

54. Zhdanova L.I., Tomilov I.A., Schneider N.A., Botyanovskaia O.V. Multiple sclerosis in children. *Bulletin of the Clinical Hospital* 2008; 51: 2 (in Russian).

55. Charles Pierrot-Deseilligny, Jean-Claude Souberbielle. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010; 133 (7): 1869–88.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.06.2022

Одобрена: 20.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Калашникова, Т.П. Влияние витамина D на развитие мозга в процессе онтогенеза: обзор литературы / Т.П. Калашникова, А.В. Поповская, А.В. Минасанова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 69–79. DOI: 10.17816/pmj39569-79

Please cite this article in English as: Kalashnikova T.P., Popovskaya A.V., Minasanova A.V. Effect of vitamin D on brain development during ontogenesis: literature review. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 69-79. DOI: 10.17816/pmj39569-79