

# Витамин D и его синергисты. Лекция

О.А.Громова 

РСЦ Институт микроэлементов ЮНЕСКО, Москва. 119002, Россия, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 12;  
ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153462, Россия, Иваново,  
пр. Шереметевский, д. 8

*В статье приведены данные по роли витамина D в обеспечении и поддержании ряда функций организма, а также обоснование нормы потребления этого важного витамина. Витамин D в полной мере может реализовывать свои задачи только в присутствии своих синергистов, таких как витамин А, витамин С и др.*

**Ключевые слова:** витамин D, синергисты витамина D, поливитаминные комплексы.

 unesco.gromova@gmail.com

**Для цитирования:** Громова ОА. Витамин D и его синергисты. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl).* 2015; 1: 14–19.

## Vitamin D and its synergists. Lecture

О.А.Gromova 

UNESCO RSC Institute of micronutrients, Moscow. 119002, Russian Federation, Moscow, Glazovskii per., d. 7, ofis 12;  
Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8

*The article presents data on the role of vitamin D in securing and maintaining a number of body functions, as well as the justification of the rule of consumption of this important vitamin. Vitamin D can fully achieve its tasks only in the presence of its synergists, such as vitamin A, vitamin C and others.*

**Key words:** vitamin D, synergists of vitamin D, multivitamin complexes.

 unesco.gromova@gmail.com

**For citation:** Gromova OA. Vitamin D and its synergists. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl).* 2015; 1: 14–19.

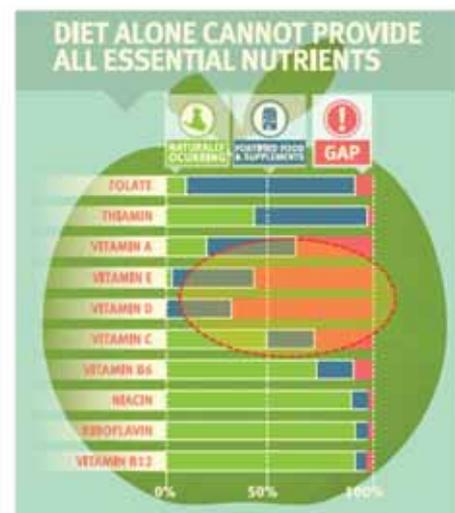
Витаминная и минеральная обеспеченность являются основой нормальной жизнедеятельности организма. Поступающие результаты многочисленных исследований показывают, что сейчас ученые всего мира, занимающиеся вопросами обеспеченности витаминами, разворачиваются в сторону решения проблемы дефицита витаминов в позитивном ключе. Около 10 лет назад было очень много серьезных нападков на витамины и их предполагаемую роль в профилактике и влиянии на течение ряда заболеваний, говорили даже, что дефицита витаминов не существует. Однако дальнейшие исследования эти тезисы не подтвердили, более того, появляются все новые аргументы в пользу применения витаминов у людей разных возрастных групп и в разных клинических ситуациях.

В начале 2015 г. был опубликован большой метаанализ, в котором анализировалось 53 млн случаев и были показаны уровни недостаточности тех или иных эссенциальных микронутриентов [1]. Витамины D, E, A и C – лидеры этого дефицита (рис. 1).

Сейчас научный мир переживает всплеск интереса к витаминам и эффектам от их применения у детей и взрослых, а публикаций на эти темы становится все больше. И большая доля среди этих публикаций принадлежит исследованиям по витамину D. Известно, что Россия находится в зоне низкой инсоляции и, как и многие другие страны, почувствовала на себе последствия дефицита витамина D. Понимая важность проблемы недостаточности этого витамина, ряд европейских стран, находящихся в зоне низкой инсоляции, разрабатывают и внедряют в повседневную жизнь своих граждан программы по так называемому «солнцеулавливающему» поведению (если выдался солнечный день – прогулка обязательна). Кроме того, идет ориентация на «рыбоулавливающий» и «витамин D-улавливающий» рацион питания.

Нужно помнить, что для того чтобы солнце наработало в организме витамин D, прогулки должны совершаться во временном диапазоне с 11:00 до 16:00 ч. Снижают выработку витамина D в коже защитные кремы, плотная одежда. Также влияют на уровень выработки витамина D тип кожи, степень ее пигментации и физическая активность. Исследования показывают, что у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, обеспеченность витаминами и другими мик-

Рис. 1. Распространенность недостаточности микронутриентов.



Примечание. Красный цвет – глубокий дефицит, синий – дефицит, зеленый цвет – нормальная обеспеченность.

Рис. 2. Значение витамина D.



роэлементами недостаточна, поскольку физическая активность – необходимое условие, чтобы витамины «заработали».

Защитный эффект витамина D формируется при соблюдении целого ряда условий. Это, конечно, и наличие достаточного уровня инсоляции, и присутствие витаминов – синергистов, и обеспеченность кальцием

и другими микроэлементами (в том числе магнием, цинком, хлором, марганцем).

В настоящее время уже известно, что витамин D является особым витамином, это по сути гормон, и свои эффекты он осуществляет через собственные рецепторы (VDR). Витамин D – это важнейшая молекула, воздействующая на геном, важнейший элемент метаболизма, оказывающий эпигенетическое воздействие на организм (рис. 2).

Рецепторы к витамину D (VDR) присутствуют практически в каждой клетке организма, однако распределены они неравномерно. На рис. 3 представлена плотность VDR в разных тканях. Наиболее высоко присутствие VDR в миелидных клетках, в коре надпочечников, в клетках жировой ткани, толстом кишечнике, кардиомиоцитах, коже, дендритах клеток центральной нервной системы (ЦНС). Таким образом, мы можем ожидать широкие внешние эффекты от применения витамина D.

И действительно, огромное количество публикуемых в последние годы исследований посвящено тому, насколько важен прием витамина D для профилактики самой разной патологии. Сделаны десятки метаанализов по профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии, туберкулеза, вирусного гепатита, сахарного диабета, ожирения, онкологических заболеваний.

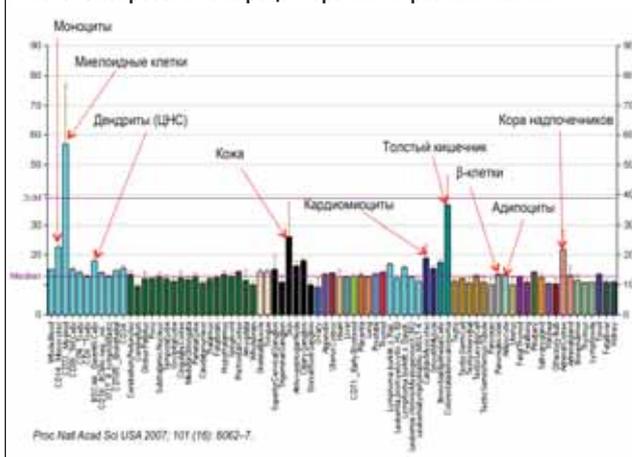
До сих пор широкое хождение имеет устаревшее мнение, что все эффекты витамина D взаимосвязаны с эффектами кальция. Исследованиями установлено, что, действительно, 525 генов не могут работать без синергидного воздействия кальция и витамина D, однако у витамина D существуют собственные роли, некальций-обусловленные, и также у кальция есть собственные роли. Так, от активации VDR зависят 7835 генов, которые не относятся к кальцийзависимым. В той же публикации, которая была приведена ранее [1], был показан высокий процент сочетанного дефицита – полигиповитаминоза витаминов А, D, Е и С. Уже с определенностью можно сказать, что витамин D важен не только для костей, но это и фактор полноценной работы множества других органов и систем.

Ярким примером зависимости уровня витамина D и конкретной патологии является следующий: у тубинфицированных детей и у больных туберкулезом всегда ниже уровень витамина D, независимо от возраста, этнической принадлежности, географического положения. Эта тема активно изучается, и в одном из исследований было показано, что синергизм витаминов D и А очень важен для того, чтобы ограничить микобактериальную инфекцию [2]. Очень интересно то, что у витамина D есть непосредственная роль в антимикробном иммунитете, он влияет на синтез кателицидина – мощного антибактериального эндогенного белка, который помогает защититься от туберкулеза, поскольку участвует в образовании кателицидиновой поры в мембране микобактерии, тем самым приводя к гибели ее клетки. При нормальной обеспеченности витамином D кателицидин образуется в достаточных количествах, и у человека сильна противотуберкулезная защита. В данном случае имеет место дозозависимый эффект от уровня витамина D, это одна из причин пересмотра режимов дозирования витамина D в сторону повышения; меняются и рекомендации по длительности курсов с кратковременных на длительные, включающие в том числе летние месяцы.

### Нормы концентрации витамина D

Достаточное потребление витамина D должно обеспечивать его содержание в крови в диапазоне от 30 до

Рис. 3. Экспрессия гена рецептора VDR в разных тканях.



100 нг/мл (табл. 1). Этот диапазон как норма – тенденция рекомендаций, принимаемых во всем мире. Нижняя граница нормы еще совсем недавно была 20 нг/мл, и можно было радоваться, когда достигалась эта цифра у ребенка, поскольку именно этот уровень витамина D обеспечивает его костные эффекты. Как показало российское исследование РОДНИЧОК, среди российских детей до 3 лет очень распространен уровень не только ниже 30, но и гораздо ниже 20 нг/мл.

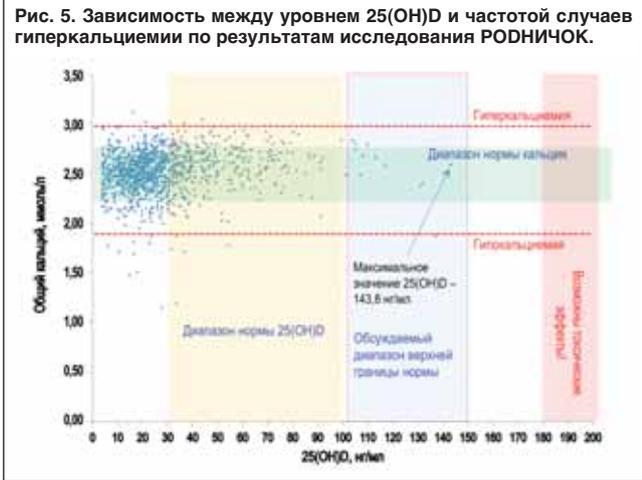
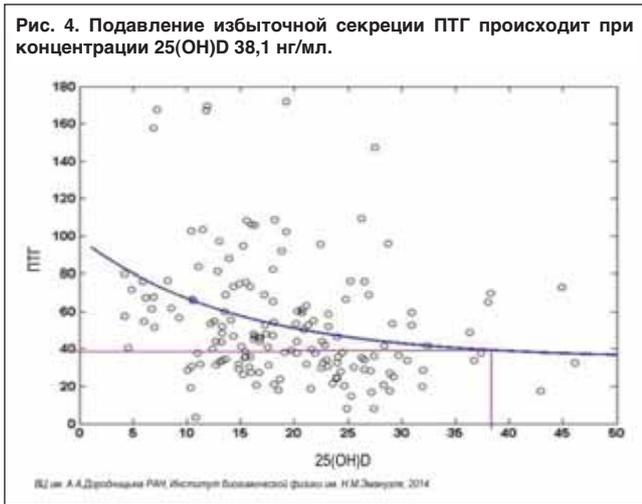
Поговорим о безопасности дотации витамина D. Нужно отметить, что безопасный терапевтический диапазон – это базисное понятие клинической фармакологии. В настоящее время полный диапазон референсных значений для витамина D не может быть представлен, поскольку не определена его верхняя граница, что связано как с отсутствием надежных биомаркеров для определения уровней витамина для внескостных, классических, эффектов, которые, по данным разных источников, должны быть выше костных, так и с наличием широкого терапевтического диапазона витамина D без повышения риска токсичности. В настоящее время физиологически обоснованными представляются сывороточные уровни витамина D между 30 и 100 нг/мл, что подтверждается гарантированным подавлением избыточной секреции паратгормона у большинства индивидумов при достижении нижней границы референсного интервала и трудностью превышения уровня 25(OH)D более 100 нг/мл [3, 4].

Совсем недавно согласованно в европейских рекомендациях нижняя граница была повышена с 20 до 30 нг/мл. Это повышение было научно обосновано. Так, метаанализы демонстрируют в целом тот факт, что уровень витамина D менее 30 нг/мл и в ряде случаев менее 40 нг/мл приводит к нестабильному воспроизведению структуры костной ткани после переломов [5]. Также в немецком исследовании с большой серией аутопсий костей (675 пациентов) показано, что ширина остеоида, увеличение которой является гистологическим признаком дефицита витамина D, не достигает полностью нормальных величин, если уровень 25(OH)D < 30 нг/мл [6]. Эндокринологи предлагают повысить нижнюю границу до 40 нг/мл, в том числе основываясь на приведенных данных.

Исследование, которое проведено в ВЦ им. А.А.Дородницына РАН совместно с Институтом биохимической физики им. Н.М.Эмануэля в 2014 г., показало, что норма нижней границы соответствует уровню 38,1 нг/мл по

Таблица 1. Нормы концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в крови

Категория статуса витамина D	Уровень 25(OH)D, нг/мл	Уровень 25(OH)D, нмоль/л
Гиповитаминоз и авитаминоз	<12	<30
Риск неадекватного потребления	12–29	30–49
Достаточное потребление	30 (36...40) – 100 (125...150)	50–125
Уровень, выше которого применение витамина D рекомендовано с осторожностью; по показаниям; при уровне выше 100 – нежелательно	>100 – обсуждается	
Примечание. Единицы измерения нг/мл × 2,496 = нмоль/л.		



признаку подавления избыточной секреции паратиреоидного гормона – ПТГ (рис. 4).

В целом к настоящему времени специалисты склоняются к нижней границе нормы на уровне 30 нг/мл. В отличие от нижней границы нормы ее верхняя граница вызывает гораздо больше споров. Например, за верхнюю границу диапазона нормы ряд специалистов условно принимают концентрацию 80 нг/мл [7]. Однако нужно отметить, что информацию в указанном справочнике все-таки можно считать устаревшей, и исследования последних лет показали безопасность более высокой границы нормы по признаку отсутствия развития гиперкальциемии. Имеющиеся данные клинических исследований показывают, что гиперкальциемия отмечается у единичных пациентов только при приближении уровня витамина D к значениям 180–200 нг/мл [8, 9].

У педиатров очень часто возникает вопрос о максимальной безопасной дозе. В 2014 г. вышел метаанализ неблагоприятных последствий приема витамина (прежде всего гиперкальциемии). Ведь можно давать витамины в физиологических дозах, а можно в фармакологических, например, в неврологии иногда применяются витамины в дозах, ориентированных на покрытие очень больших потребностей при тяжелой патологии. Тогда доза, например, витаминов группы В может быть увеличена в десятки раз. В исследовании было показано, что гиперкальциемия как побочный эффект наблюдается только при однократном приеме мегадоз витамина D, причем в исключительно высоких количествах – более 400 000 МЕ. При нагрузочных тестах с дозами витамина D < 400 000 МЕ (что соответствует в среднем 10 000 МЕ/кг) не наблюдалось ни гиперкальциемии, ни гиперкальциурии [10]. Этот метаанализ показал, что дозировка, которую мы используем в своей практической деятельности, не приводит к гиперкальциемии, а мегадозировки – в единичных случаях.

Уже упомянутое российское исследование РОДНИ-ЧОК показало, что у детей от 0 и до 3 лет случаи гиперкальциемии практически не наблюдались при уровне витамина D от 100 до 150 нг/мл и, как ни парадоксально, гораздо чаще отмечались у детей с низкой обеспеченностью этим витамином (рис. 5). Конечно, необходим дальнейший анализ результатов этого исследования.

### Длительность курсов витамина D и достижение нормы

Показательное исследование опубликовано в 2014 г.: препараты витамина D в разных дозировках применялись на протяжении года у подростков 11–15 лет. В этом исследовании сравнивали содержание 25(OH)D в начале исследования и через 12 мес приема очень низкой (200 МЕ/сут) и более высокой (2000 МЕ/сут) дозы витамина D. В начале и через 12 мес приема очень низкой и более высокой дозы оценивали преодоление порога концентраций 20 и более 30 нг/мл 25(OH)D. Из группы получавших 200 МЕ/сут только 4 детей из 112 через 1 год преодолели барьер в 30 нг/мл, тогда как в группе получавших по 2000 МЕ/сут достигли нормы более 1/2 детей [11].

Мы провели большую работу, отобрали много исследований, в которых обеспеченность витамином D удавалось поднять выше 20, выше 30 нг/мл. Мы привлекли во внимание исследования с недоошенными детьми, с детьми, страдающими разной патологией и т.д. Характерно, что преодолеть уровень 30 нг/мл удавалось в очень немногих исследованиях. И важно отметить, что только курсы продолжительностью не менее 4 мес давали положительные результаты (табл. 2).

Также мы создали математическую модель и по получившейся формуле:  $740 + (\text{возраст [лет]} \times 93 \text{ [МЕ/сут]})$  рассчитали усредненную результативную профилактическую дозу холекальциферола. Однако получившиеся цифры достаточно трудно реализовать в практической работе в силу разных причин (различные дозировки в разных препаратах, разные формы препаратов и т.д.). Поэтому мы предлагаем приведенную на рис. 6 ступенеобразную схему применения витамина D.

Еще один очень злободневный для практических врачей вопрос – это комплаенс. Мама забывает давать, детки забывают принимать – и это распространенное явление. В 2014 г. публикуется работа, показавшая, что 80% доз витамина D пропускается, и в результате дети не выходят на нормальные концентрации витамина D [12].

### Всасывание витамина D

Мы хорошо знаем, что витамин D относится к жирорастворимым витаминам вместе с витаминами E, K, A. Для осуществления своих разносторонних биологических эффектов жирорастворимый витамин D должен эффективно всосаться в кровь и затем в другие ткани организма. Скорость кишечного всасывания витамина D наиболее высока в проксимальных и средних сегментах тонкой кишки. Всасывание витамина D, A и E существенно зависит от присутствия других веществ (жиров, желчных кислот). Соответственно, всасывание этих витаминов зависит от характера питания. Также витамины совершенно по-разному усваиваются из разных продуктов (пример с гречкой и мясом очень показателен). Жиры пищи способствуют секреции желчных кислот и эмульгации витамина D и A. В 2013 г. была опубликована работа, показавшая, что разные жирные кислоты по-разному влияют на всасывание витамина D. Олеиновая и эйкозапентаеновая кислоты лидируют по влиянию на усвоение витамина D [13].

Желчные кислоты – природные эмульгаторы жирорастворимых витаминов. Если у пациента имеется холестаза, то усвоение витамина D тоже нарушается. Если добавить эмульгатор и перенести фазу эмульгирования витамина D в технологический процесс и после этого дать в составе витаминсодержащего препарата, то его усвоение существенно улучшается.

Таблица 2. Нормы концентрации 25(OH)D<sub>3</sub> в крови

Исследования (целевая группа)	Возраст	Средняя доза, МЕ/сут	Курс, мес
<b>Цель: частичная компенсация дефицита витамина D, 25(OH)D&gt;20 нг/мл</b>			
Дети с ожирением (нагрузочная доза 25 000 МЕ/нед 2 мес, затем поддерживающая доза)	11±3 года	3570	2
Подростки с ожирением	12–18 лет	2000	3
Дети раннего возраста	1–2 мес	600–800	9
Недоношенные дети (28–34 нед гестации)	1–10 мес	800	10
Дети и подростки с болезнью Крона	8–18 лет	2000	6
Дети раннего возраста, при этом их матери получали 2000 МЕ/сут	1 мес	800*	6
Дети и подростки	13±2 года	2000	12
Дети и подростки	10–14 лет	1000	3
Дети с аномально высоким уровнем паратгормона	4–8 лет	1000	2
Дети и подростки	10–17 лет	2000	12
<b>Цель: полная компенсация дефицита витамина D: 25(OH)D&gt;30 нг/мл</b>			
Дети и подростки (метаанализ)	5–14 лет	1000–4000	1–3
<b>Цель: профилактика/лечение разных заболеваний</b>			
Снижение риска обострения БА (систематический обзор)	5–18 лет	500–2000	1–12
Снижение риска развития ОРВИ у детей раннего возраста	1 мес	800	6
Снижение риска развития атопического дерматита в зимний период	9±5 лет	1000	1
Снижение риска заболеваемости и осложнений острого среднего отита	5–14 лет	1000	4
Профилактика инфицирования туберкулезом	7–14 лет	800	6
Профилактика гриппа и приступов БА	7–14 лет	1200	6
Повышение минеральной плотности кости при приеме противоэпилептических препаратов	10–18 лет	2000	12
Повышение содержания адипонектина у детей с ожирением	5–18 лет	3000	12

Примечание. Исходный уровень 25(OH)D у детей, включенных в перечисленные выше исследования, варьировал от 4 до 19,5 нг/мл. ОРВИ – острая респираторная инфекция. \*Группа сравнения получала плацебо; после 6 мес применения статистически значимых различий концентрации витамина D в сравниваемых группах не обнаружено.

## Синергисты витамина D и их роль в его метаболизме

Может быть такой подход к дотации витамина D, когда дается его монопрепарат, а возможен прием витамина D совместно с другими витаминами, что гораздо более гармонично.

У нас совместно с профессором В.Б.Спиричевым вышла публикация «Витамин D и его синергисты», в которой было показано, что, по данным современной биохимии, метаболизм и биологические эффекты витамина D зависят по крайней мере от семи других витаминов [14]. Значение витаминов С, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, фолиевой кислоты, витамина Е и К огромное, они необходимы для образования активной формы витамина D, воздействующей на VDR, способствуют нормализации уровня витамина D (табл. 3 и 4). Принимая во внимание повсеместное распространение полигиповитаминозов среди россиян, коррекция обеспеченности организма витамином D не может проводиться в отрыве от коррекции обеспеченности другими витаминами.

Конечно же, созданы витаминные препараты, которые сочетают в себе несколько витаминов, необходимых в том числе и для метаболизма витамина D. Например, содержащий витамины D, С и А Мульти-табс® Бэби, используемый для коррекции витаминной недостаточности у самых маленьких детей. Одна капля Мульти-табс® Бэби содержит 400 МЕ витамина D, 35 мг витамина С и 300 мкг витамина А.

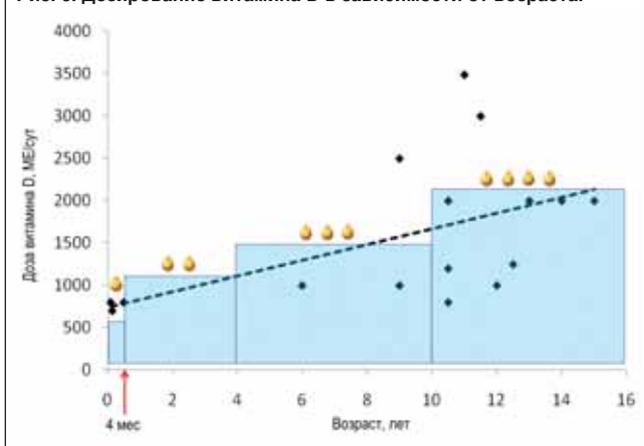
Представлена подборка последних публикаций, посвященных теме синергистов витамина D.

Исследование, опубликованное в 2014 г., продемонстрировало, что сочетанное недостаточное потребление витаминов D и Е во время беременности повышает риск развития бронхиальной астмы (БА) у детей в первые 10 лет жизни [15].

Еще одно исследование по БА показало, что совокупное применение витаминов D и Е, регулирующих разные ветви аллергического воспаления, оказывает воздействие на патогенез этого заболевания [16].

Работы иммунологов выявили, что витамины D, Е, А воздействуют на разные аспекты воспалительных про-

Рис. 6. Дозирование витамина D в зависимости от возраста.



цессов. Так, витамин А больше воздействует на систему комплемента, витамин D работает как антагонист рецептора интерлейкина (ИЛ)-1, так называемый белок «фризл-3», а витамин Е – хемокин лиганда 16. Таким образом, при совместном применении этих витаминов достигается лучший иммунологический результат [17].

У детей с очень низкой массой тела при рождении установлен сочетанный дефицит витаминов А, D, Е [18].

В 2013 г. опубликованы результаты исследования, показавшие, что витамины D и С очень важны для поддержания адаптационных резервов и снижения стрессового ответа [19].

Результаты большого исследования HELENA показали, что совместный дефицит ретиноидов и дефицит витамина D взаимосвязаны, поскольку дефицит ретиноидов способствует формированию дефицита витамина D. Это огромное исследование HELENA, проведенное в Европе. Мало ретиноидов – ждите дефицита витамина D [20].

Исключительно интересное исследование, опубликованное в журнале «Биологическая химия» в 2010 г., показало: витамины А и D регулируют синтез желчных

Витамин	Роль в процессах биосинтеза
C	Необходим для нормального осуществления процессов стероидогенеза
B <sub>2</sub>	В форме ФМН или ФАД входит в активные центры флавопротеиновых монооксигеназ, ответственных за гидроксирование витамина D с образованием его активных оксиформ: 25(OH)D, 1,25(OH) <sub>2</sub> D
B <sub>6</sub>	В форме ПАЛФ участвует в модификации некоторых белков, в том числе рецепторов стероидных гормонов
PP	В форме НАД(Ф)Н является источником восстановительных эквивалентов при синтезе оксипроизводных витамина D: 25(OH)D, 1,25(OH) <sub>2</sub> D и др.
Фолатин (фолиевая кислота)	Играет важную роль в биосинтезе белков, в том числе быстро обновляемых белковых рецепторов активных форм витамина D
E (α-токоферолы)	Как антиоксидант выступает в качестве протектора микросомальных и митохондриальных гидроксилаз, участвующих в образовании активных оксиформ витамина D: 25(OH)D, 1,25(OH) <sub>2</sub> D и др.
K	Участвует в посттрансляционной модификации кальцийсвязывающих белков

Примечание. ФМН – флавиномононуклеотид, ФАД – флавинадениндуклеотид, ПАЛФ – пиридоксальфосфат, НАД(Ф)Н – никотинамидадениндуклеотидфосфат.

Дефицит витамина	Концентрация 25(OH)D в крови	Активность 1(OH) гидроксилаза 25(OH)D в печени	Концентрация 1,25(OH) <sub>2</sub> D в крови	Концентрация занятых рецепторов 1,25(OH) <sub>2</sub> D в почках
C	↓	↓↓	↓	↓↓
B <sub>2</sub>	↓	–	–	–
Фолиевая кислота	–	↓	–	↓↓
E	–	↓↓	↓	–
B <sub>6</sub>	–	↓↓	↓	↑↑
K	–	–	–	↑



кислот, тем самым влияя на всасывание всех жирорастворимых витаминов [21].

Клиническая работа 2013 г. показала, что повышенные при псориазе уровни ИЛ-1 снижаются под воздействием витаминов D и А. При отдельном применении витамина D или витамина А уровень ИЛ-1 снижался в меньшей степени, а при совокупном применении достигался хороший результат [22].

Очень интересное исследование опубликовано в 2011 г., показавшее, что если пациенты питаются очень жирной пищей, то витамин D вместе с витамином E снижает уровни провоспалительного ИЛ-6 и защищает человека от неблагоприятных последствий такой диеты [23].

Очень интересное исследование 2011 г.: совместное применение витаминов D и E при атопическом дерматите эффективно снижает степень тяжести по индексу SCORAD. После 60 дней применения в группах, принимавших только витамин D, только витамин E и эти витамины совместно, снижение индекса отмечалось, соответственно, на 34,8, 35,7 и 64,3% [24].

Биохимическое исследование показало повышение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы при атопическом дерматите при применении сочетания витаминов D и E [25].

Из приведенных данных можно сделать вывод о правомочности создания гармоничных препаратов, сочетающих в себе несколько витаминов, помимо витамина D, которые позволяют извлечь максимальную пользу от его применения. Наступает время также и сапленментированных продуктов питания, количество которых будет постепенно нарастать, будут меняться взгляды и на разные варианты детского питания.

Новорожденные и дети грудного возраста – группа, очень чувствительная к дефициту витаминов. Поэтому в своей практике педиатры активно могут прибегать к витаминным комплексам, сбалансированным по содержанию основных витаминов – А, С, D. Эти три витамина – важнейшая для грудных детей комбинация. Пример препарата, разработанного для этой возрастной группы, – Мульти-табс® Бэби (рис. 7).

Для более старшего возраста также разработаны витаминно-минеральные комплексы – Мульти-табс® Малыш (для детей 1–4 лет) и Мульти-табс® Юниор (для детей 4–11 лет); состав представленных в них компонентов существенно расширен по сравнению с Мульти-табс® Бэби.

Линейка витаминов Мульти-табс® для детей:

- Полноценная линейка витаминно-минеральных комплексов для всей семьи (учтены потребности всех возрастных групп, возможность выбора формы выпуска).
  - Дозировки соответствуют требованиям Российской Федерации и Евросоюза.
  - В составе отсутствуют красители и консерванты (возможность применения, в том числе беременным и детям с первых дней жизни).
  - Гарантия датского качества (стандарты GMP, многочисленные клинические исследования в России и за рубежом, витамины с более чем 50-летней историей).
- Отсутствие в составе препаратов Мульти-табс® искусственных красителей – это актуальный подход к производству безопасных витаминно-минеральных комплексов для детей. Опубликованы статьи, показавшие негативное влияние искусственных красителей («красный очаровательный», «сиреневый закат» и др.) на поведение детей в виде приступов агрессивного поведения, приступов расторможенности и снижения обучаемости.

**Литература/References**

- Allison Aubrey. Multivitamins: The case for taking one a day 2015.
- Anand PK, Kaul D, Sharma M. Synergistic action of vitamin D and retinoic acid restricts invasion of macrophages by pathogenic mycobacteria. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41 (1): 17–25.
- Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP et al. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr* 2012; 108 (9): 1557–61.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–6.
- Bischoff-Ferrari Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009.
- Priemel M, von Demarus C, Klatt TO. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (2): 305–12.
- Тиц Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. М., 2012. / Tits N.U. *Klinicheskaja otsenka laboratornykh testov. M., 2012. [in Russian]*
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Heaney RP. Assessing vitamin D status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14 (5).
- McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S et al. Rapid Normalization of Vitamin D Levels: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 2014; 1703.
- Grant CC. Vitamin D supplementation: a randomized controlled trial. *Acta Paediat* 2014.
- Al-Sbaar L. Vitamin D3 dose requirement to raise 25-hydroxyvitamin D to desirable levels in adolescents: results from a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2014.
- J Nutr Biochem* 2013; 24 (10): 1751–7.
- Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012; 2: 13. / Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D i ego sinergisty. *Zemskii vrach*. 2012; 2: 13. [in Russian]
- Allan KM, Prabhu N et al. Maternal vitamin D and E intakes during pregnancy are associated with asthma in children. *Eur Respir J* 2014.
- Cook-Mills JM, Avila PC. Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol* 2014; 23 (1): 364–72; <http://doi:10.1016/j.intimp.2014.08.007>
- Røsjø E, Mybr KM, Løken-Amsrud KI et al. See comment in Pub Med Commons below Increasing serum levels of vitamin A, D and E are associated with alterations of different inflammation markers in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014; 271 (1–2): 60–5; <http://doi:10.1016/j.jneuroim.2014.03.014>
- Fares S, Setbon MM et al. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatal* 2014; 55 (3): 196–201; <http://doi:10.1016/j.pedneo.2013.09.006>
- Wang Y, Liu XJ, Robitaille L et al. Effects of vitamin C and vitamin D administration on mood and distress in acutely hospitalized patients. *Am J Clin Nutr* 2013; 98 (3): 705–11; <http://doi:10.3945/ajcn.112.056366>
- Vallueña J, González-Gross M et al. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59 (3): 161–71.
- Holmstrom SR, Fon Tacer K et al. Schmidt DR Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D. *J Biol Chem* 2010; 285 (19): 14 486–94; <http://doi:10.1074/jbc.M110.116004>
- Balato A, Schiattarella M, Lembo S et al. Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid. *Arch Dermatol Res* 2013; 305 (3): 255–62; <http://doi:10.1007/s00403-013-1327-8>
- Lira FS, Rosa JC, Cunha CA et al. Supplementing  $\alpha$ -tocopherol (vitamin E) and vitamin D<sub>3</sub> in high fat diet decrease IL-6 production in murine epididymal adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes following LPS stimulation. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 37; <http://doi:10.1186/1476-511X-10-37>
- Javanbakht MH, Kesbavarz SA, Djalali M et al. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2011; 22 (3): 144–50; <http://doi:10.3109/09546630903578566>
- Javanbakht M, Kesbavarz S, Mirshafiey A et al. The effects of vitamins E and D supplementation on erythrocyte superoxide dismutase and catalase in atopic dermatitis. *Iran J Public Health* 2010; 39 (1): 57–63.

**Сведения об авторе**

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, клинический фармаколог. E-mail: unesco.gromova@gmail.com