

## ВЛИЯНИЕ ДОТАЦИИ ВИТАМИНА D НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И КАЛЬЦИЙРЕГУЛИРУЮЩИЕ МАРКЕРЫ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ТРЕХ ПОКОЛЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ГИПОВИТАМИНОЗА D

Светлицкий К. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической биохимии, лабораторной диагностики, бактериологии с курсом ДПО, 355017, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия

**Для корреспонденции:** Светлицкий Кирилл Сергеевич, ассистент кафедры клинической биохимии, лабораторной диагностики, бактериологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России, e-mail: kirill.svetlitskiy@mail.ru

**For correspondence:** Kirill S. Svetlitskiy, Assistant of the Department of Clinical Biochemistry, Laboratory Diagnostics, Bacteriology with a course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, e-mail: kirill.svetlitskiy@mail.ru

### Information about author:

Svetlitskiy K. S., <https://orcid.org/0009-0005-6503-2139>

### РЕЗЮМЕ

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является недостаточность витамина D в процессе беременности, как ведущего фактора программирования развития плода с последующим риском заболеваний в детстве и взрослой жизни. Нарушения пищевого поведения в нескольких поколениях одной семьи обращает внимание на широкий масштаб проблемы недостаточности витамина D, решение которой необходимо для укрепления здоровья и улучшения качества жизни населения. Целью исследования явился анализ изменений биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального обмена в критические периоды постнатального развития трех поколений лабораторных животных, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. Материал и методы. В исследовании было использовано 255 лабораторных животных. На первом этапе исследования у 24 половозрелых самок крыс линии Вистар основной группы моделировали гиповитаминоз D, и после спаривания рандомизированно разделили на две подгруппы: 1 подгруппа – без дотаций витамина D (n=12), подгруппа 2 – с дотацией витамина D 500МЕ в сутки (n=12). Для контроля были отобраны 12 паритетных лабораторных животных. Результаты исследования показали, что у лабораторных животных с дефицитным уровнем витамина D регистрируется гипокальциемия, гипофосфатемия, с достоверным повышением концентрации паратгормона в сыворотке крови - в среднем в 5,5 раза ( $p<0,001$ ) и увеличением активности щелочной фосфатазы – в среднем в 1,6 раза ( $p<0,001$ ) по сравнению с группой с нормальной обеспеченностью витамином D. Эти изменения были наиболее выражены в периоды активного роста и грудного вскармливания. Заключение. Полученные данные указывают на важность достаточного потребления витамина D, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенетического и биохимического обоснования дозозависимого эффекта применяемого витамина D с позиции здоровья будущих поколений.

**Ключевые слова:** гиповитаминоз D, минеральный обмен, кальцийрегулирующие маркеры, лабораторные животные, критические периоды постнатального онтогенеза, дотация витамина D.

### INFLUENCE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON BIOCHEMICAL AND CALCIUM-REGULATING MARKERS OF MINERAL METABOLISM IN THREE GENERATIONS OF LABORATORY ANIMALS WITH HYPOVITAMINOSIS D

Svetlitskiy K. S.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

### SUMMARY

One of the most pressing public health issues of our time is vitamin D insufficiency during pregnancy, as it is a major factor in programming foetal development with subsequent risk of disease in childhood and adulthood. Eating disorders in several generations of a family indicate the magnitude of the problem of vitamin D insufficiency, the solution to which is necessary to promote health and improve the quality of life of the population. The aim was to analyse changes in biochemical and calcium-regulating markers of mineral metabolism during critical periods of postnatal development in three generations of laboratory animals, as a function of the level of vitamin D supply. Material and methods. A total of 255 experimental animals were used in the study. In the first phase, 24 mature female Wistar rats were modelled with hypovitaminosis D and randomly divided into two subgroups after mating: Subgroup 1 - without vitamin D supplementation (n=12), Subgroup 2 - with vitamin D supplementation at 500 IU per day (n=12). 12 parity laboratory animals were selected as controls. The results of the study showed that hypocalcaemia and hypophosphatemia were observed in vitamin D-deficient experimental animals, with a significant increase in serum parathyroid hormone

concentration - on average 5.5 times ( $p < 0.001$ ) and an increase in alkaline phosphatase activity - on average 1.6 times ( $p < 0.001$ ) compared to the group with normal vitamin D supply. These changes were most pronounced during periods of active growth and lactation. Conclusion. The data obtained indicate the importance of adequate vitamin D intake, which suggests the need for further study of the pathogenetic and biochemical basis of the dose-dependent effect of applied vitamin D from the point of view of the health of future generations.

**Key words:** hypovitaminosis D, mineral metabolism, calcium-regulating markers, laboratory animals, critical periods of postnatal ontogenesis, vitamin D supplementation.

В настоящее время, большое внимание врачей и исследователей разных специальностей уделяется роли витамина D на протяжении всей жизни, начиная уже с внутриутробного периода. Так, гиповитаминоз D регистрируется у 60-80% взрослого населения, у 66% детей дошкольного и у более чем 94% школьного возраста и подростков [1-3]. Недостаток витамина D может привести к серьезным нарушениям работы различных органов и систем организма, поэтому в настоящее время активно исследуется биологическая роль данного витамина в перинатальный период, включая разнообразные эффекты витамина D, его влияние на органогенез и тканевую дифференцировку плода и новорожденного, что имеет ключевое значение для формирования здоровья ребёнка [4-9]. Так же поступающий с пищей кальций играет роль независимого фактора регуляции обмена веществ в костной ткани, при этом его потребность увеличивается в период беременности, что свидетельствует о компенсаторно-приспособительных реакциях в организме матери, направленных на поддержание гомеостаза. В нормальных условиях витамин D способствует усилению абсорбции кальция в кишечнике; его дефицит ведет к повышению концентрации паратгормона (ПТГ) и развитию вторичного гиперпаратиреоза, который обеспечивает стабильный уровень кальция путем его высвобождения из костей, что в конечном итоге приводит к уменьшению минеральной плотности костей (МПК), развитию остеопении и остеопороза [5; 6].

Таким образом, актуальным остается вопрос биохимического обоснования дозозависимого эффекта пролонгированного применения витамина D, в основанные критические периоды пренатального и постнатального онтогенеза, а оценка влияния витамина D на минеральный обмен и дальнейшее здоровье будущих поколений не исследована.

Целью исследования явился анализ изменений биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального обмена в критические периоды постнатального развития трех поколений лабораторных животных, в зависимости от уровня обеспеченности витамином D.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках научного исследования «Адаптационные особенности и интегративные показатели функциональных систем организма человека», (регистрационный номер 122072100044-9 от 21.07.2022 г.).

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, установленными «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой от 18 марта 1986 г. в Страсбурге и подтвержденной от 15 июня 2006 г. Экспериментальная работа проводилась в рамках требований Приказа МЗ и СР РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», требованиями Приказа МЗ СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23 января 1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Эксперимент был одобрен и утвержден локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №114 от 15 декабря 2022 г.): животных декапитировали под действием эфирного наркоза.

В исследовании было использовано 255 лабораторных животных трех последовательных поколений: 36 первого поколения, 122 второго и 97 третьего. Все животные имели свободный доступ к воде и пище, естественный температурный и световой режим. В ходе моделирования двухэтапного дизайна лабораторно-научного исследования 24 половозрелых самок крыс линии Вистар основной группы, средней массой  $200,1 \pm 8,9$  грамм, примерно одного возраста (3-х месячный возраст), находящихся на общепринятом (стандартном) рационе питания, изымали продукты, содержащие кальций и витамин D, такие как мясо, мел, мясокостную муку, рыбий жир и молоко, и после спаривания рандомизированно разделили на две подгруппы: 1 подгруппа – без дотаций витамина D ( $n=12$ ), подгруппа 2 – с дотацией витамина D 500МЕ в сутки ( $n=12$ ). Кон-

трольную группу составили 12 соответствующих по критериям включения лабораторных животных, находящихся на общепринятом (стандартном) рационе питания, без изъятия продуктов, содержащих кальций и витамин D.

В качестве дотации рациона питания витамином D использовали препарат «Аквадетрим®», 15 000 МЕ, капли для приема внутрь» (Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО (Польша), АО «АКРИХИН» (Россия). Расчет дозы «Аквадетрима®» проводился персонально с учетом массы тела каждого животного, используя коэффициент пересчета доз с отдельного животного на человека в соответствии с методическими рекомендациями, изложенными в «Руководстве по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ», с учетом группового рациона питания [10]. Потомство в возрасте 1 месяца пересаживали от кормившей их матери и на протяжении двух месяцев держали на групповом рационе питания в зависимости от дотации витамином D. Затем из каждой группы отбирали 12 самок крыс половозрелого возраста и эксперимент повторяли для второго поколения.

Известно, что 30 дней жизни крысы соответствует 3-4 годам жизни человека, поэтому исследования проводились через 1, 2 и 3 месяца после рождения, а также, в постлактационном периоде, так как именно эти возрастные периоды относятся к критическим периодам постнатального онтогенеза [11].

В исследовании использовали стандартные биохимические методы оценки концентрации кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы в плазме крови, с последующим расчетом кальций-фосфорного соотношения, а также иммунохемилюминисцентный метод определения в плазме крови уровня 25(ОН)D и ПТГ.

Статистическую обработку и анализ данных проводили методами непараметрического анализа с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Attestat и STATISTICA 10, фирмы StatSoft. При аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й квартили (ME [25Q–75Q]). Различия считались установленными при оценке ошибки вероятности  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе нашей работы в группах исследования и контроля проводился сравнительный анализ обеспеченности лабораторных животных витамином D характеризующийся уровнем

суммарного 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) в крови.

У лабораторных животных, находящихся на элиминационной диете, среднее значение уровня суммарного 25(ОН)D составило 6,8 нг/мл, что статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) среднего значения лабораторных животных, находящихся на стандартном рационе питания (41,6 нг/мл), что подтверждает экспериментальное моделирование алиментарного гиповитаминоза D в группах исследования.

На втором этапе исследование уровня суммарного 25(ОН)D проводили в трех поколениях лабораторных животных, разделенных в зависимости от дотации витамином D на подгруппы, а исследование контрольной группы не проводилось, так как это не соответствовало цели и задачам исследования.

Уровень суммарного 25(ОН)D в первой подгруппе (без дотации) был статистически значимо ниже в сравнении с второй подгруппой (дотация 500МЕ/сут). В первом поколении у постлактацирующих самок крыс первой подгруппы значения суммарного 25(ОН)D (Me(25Q – 75Q)) составили (6,8(5,3-8,5) нг/мл), а во второй подгруппе – (36,7(35,4-38,0) нг/мл). У лабораторных животных второго поколения исследования проводились через 1,2,3 месяца после рождения и в постлактационный период, что обусловлено основными критическими периодами постнатального онтогенеза [11]. Так через один месяц после рождения у лабораторных животных с дотаций витамина D 500МЕ в сутки (во второй подгруппе) выявлены наибольшие значения суммарного 25(ОН)D (62,7(56,7-68,5) нг/мл), достоверно отличающиеся от показателей первой подгруппы (14,8(12,1-17,9) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). На втором месяце жизни во второй подгруппе значения суммарного 25(ОН)D составили (54,0(49,3-59,0) нг/мл), в первой подгруппе – (5,8(4,8-7,8) нг/мл). Такой падение медианы суммарного 25(ОН)D объясняется переходом от грудного вскармливания на самостоятельную питание и активным ростом. Через три месяца после рождения у лабораторных животных второй подгруппы выявлены значения суммарного 25(ОН)D (63,1(56,3-68,8) нг/мл), достоверно превышающие показатели первой подгруппы (12,2(10,2-13,9) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). У второй подгруппы лабораторных животных второго поколения в постлактационный период значения суммарного 25(ОН)D составили (50,2(42,4-57,2) нг/мл), в первой подгруппе – (8,1(6,3-9,7) нг/мл). У лабораторных животных третьего поколения исследования проводились через 1,2 и 3 месяца после рождения. Через один месяц после рождения у лабораторных животных с дотаций витамина D 500МЕ в сутки выявлены наибольшие

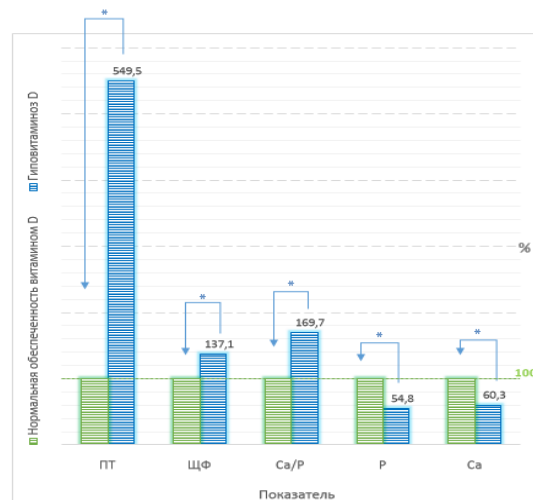
значения суммарного 25(ОН)D (62,6(55,7-67,5) нг/мл), достоверно отличающиеся от показателей первой подгруппы (13,8(11,1-17,0) нг/мл) ( $p < 0,001$ ). На втором месяце жизни во второй подгруппе значения суммарного 25(ОН)D составили (58,8(52,3-64,5) нг/мл), в первой подгруппе – (7,6(6,5-8,4) нг/мл). Через три месяца после рождения у лабораторных животных второй подгруппы выявлены значения суммарного 25(ОН)D (62,3(57,2-66,7) нг/мл), достоверно превышающие показатели первой подгруппы (11,1(9,2-12,8) нг/мл) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ полученных данных демонстрирует, что в любом временном интервале лабораторные животные второй подгруппы, которые ежедневно получали 500МЕ витамина D, имеют значительно более высокие показатели суммарного 25(ОН)D по сравнению с лабораторными животными первой подгруппы, не принимавшими витамин D. У лабораторных животных первой подгруппы во всех поколениях уровень витамина D в крови был ниже нормы, а после перехода от грудного вскармливания на самостоятельное питание, находился в области глубокого дефицита, причем как у постлактацирующих самок крыс, так и у потомства. При этом регулярный прием витамина D в профилактической дозе (500МЕ в сутки) во всех возрастных периодах поддерживал среднее значение суммарного 25(ОН)D в диапазоне нормальных значений. Исследование обеспеченности витамином D трёх поколений лабораторных животных позволила выявить возрастные особенности и основные причины дефицита витамина D, связанные главным образом с энтеральным поступлением витамина D.

На втором этапе нашей работы в группах исследования проводился сравнительный анализ биохимических и кальцийрегулирующих показателей, изменения которых, несомненно связаны, в первую очередь, с классическими эффектами витамина D по регуляции кальций-фосфорного обмена. Для проведения сравнительного анализа результатов биохимического и гормонального исследований плазмы крови данные лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D были приняты за 100%, рассчитали относительное содержание аналогичных показателей в группе с дефицитом витамина D.

У лабораторных животных первого поколения в постлактационный период отмечались значительные изменения биохимических и кальцийрегулирующих показателей минерального гомеостаза, обусловленных преимущественно лактацией и дотацией витамина D (рис. 1).

Биохимические и кальцийрегулирующие маркеры первого поколения постлактацирующих ла-



**Рис. 1. Сравнительная характеристика биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у первого поколения лабораторных животных в зависимости от обеспеченности витамином D**

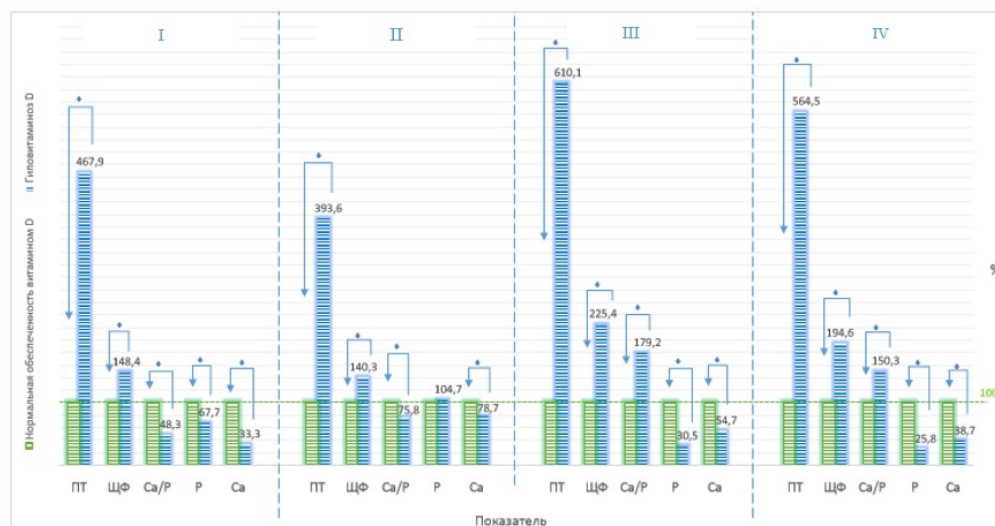
Примечание: \* - наличие статистически значимых различий между группами ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 1. Comparative characteristics of biochemical and calcium-regulating markers of mineral homeostasis in the first generation of laboratory animals depending on vitamin D supply**

Note: \* - presence of statistically relevant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

бораторных животных с дефицитным уровнем витамина D отличались достоверно более высокими показателями ПТГ ( $M(\min-max) = 234,78 (211,21-249,07)$  пг/мл), щелочной фосфатазы (437,32 (407,36-448,92) Ед/л), кальций-фосфорного соотношения (1,85 (1,82-1,86), более низкими значениями Ca (0,88 (0,84-0,91) ммоль/л) и P (0,46 (0,44-0,47) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателями лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D. Таким образом, изменения биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального обмена у первого поколения лабораторных животных с гиповитаминозом D, развившимся на фоне недостаточного поступления кальция и витамина D, характеризовался гипокальциемией, гипофосфатемией, повышением концентрации паратгормона в сыворотке крови - в среднем в 5,5 раза ( $p < 0,001$ ) и увеличением активности щелочной фосфатазы.

Динамика изменения биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у лабораторных животных второго поколения имеет ряд особенностей и представлена на рис. 2.



**Рис. 2. Сравнительная характеристика биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у второго поколения лабораторных животных в зависимости от обеспеченности витамином D**

Примечание: I – первый возрастной период (1 месяц после рождения); II – второй возрастной период (2 месяца после рождения); III – третий возрастной период (3 месяца после рождения); IV – четвертый возрастной период (постлактационный); \* - наличие статистически значимых различий между группами ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 2. Comparative characteristics of biochemical and calcium-regulating markers of mineral homeostasis in the second generation of laboratory animals depending on vitamin D supply**

Note: I - first age period (1 month after birth); II - second age period (2 months after birth); III - third age period (3 months after birth); IV - fourth age period (post-lactation); \* - presence of statistically relevant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

Через 1 месяц после рождения (в первом возрастном периоде) биохимические и кальцийрегулирующие показатели второго поколения лабораторных животных с дефицитом витамина D отличались достоверно более высокими показателями ПТГ (M(min-max)) = 252,14 (252,14-258,78) пг/мл, щелочной фосфатазы (470,34 (465,45-478,10) Ед/л), более низкими значениями кальций-фосфорного соотношения (0,69 (0,69-0,70)), Ca (0,31 (0,29-0,32) ммоль/л) и P (0,44 (0,42-0,45) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D.

Через 2 месяца после рождения биохимические и кальцийрегулирующие маркеры минерального обмена статистически значимо отличались в обеих подгруппах. У лабораторных животных первой подгруппы (с гиповитаминозом D) выявлены наибольшие значения ПТГ (M(min-max)) = 147,16 (138,58-160,72) пг/мл, щелочной фосфатазы (380,77 (372,58-397,93) Ед/л), с достоверно более низкими значениями кальций-фосфорного соотношения (1,16 (1,12-1,19)) и Ca (1,29 (1,27-1,33) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

Биохимические и кальцийрегулирующие маркеры минерального обмена в группе животных, обследованных через три месяца после рождения, имели статистически значимые различия с данными группы сравнения. Показатели лабораторных животных первой подгруппы отличались от показателей лабораторных животных второй подгруппы достоверно более высокими показателями ПТГ (M(min-max)) = 246,31 (233,96-262,43) пг/мл, щелочной фосфатазы (473,46 (467,54-490,78) Ед/л), кальций-фосфорного соотношения (3,28 (2,94-3,36)), более низкими значениями Ca (1,05 (1,00-1,09) ммоль/л) и P (0,32 (0,31-0,34) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

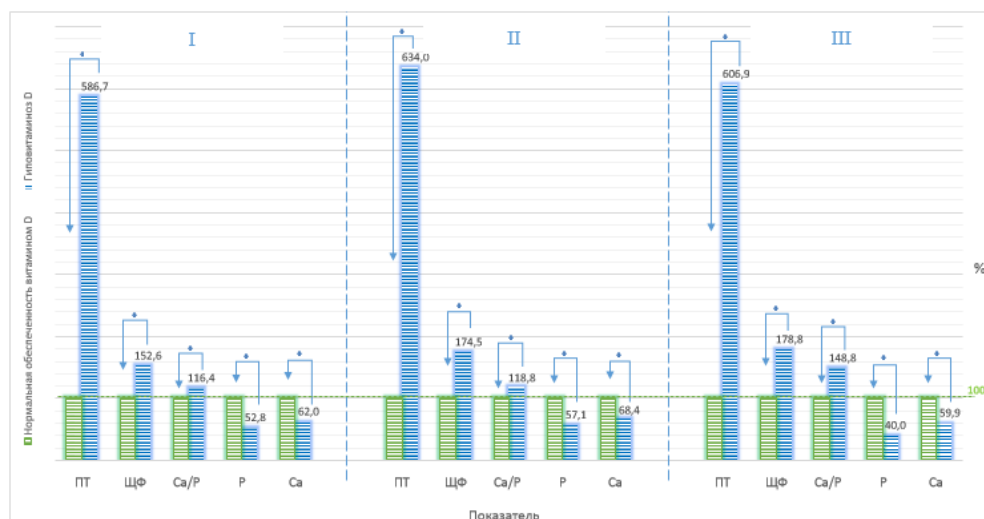
Параметры биохимических и кальцийрегулирующих показателей минерального обмена второго поколения лабораторных животных в постлактационный период с низкой обеспеченностью витамином D отличались от показателей лабораторных животных с нормальной обеспеченностью витамином D достоверно более высокими показателями ПТГ (M(min-max)) = 254,14 (241,21-269,42) пг/мл, щелочной фосфатазы (480,72 (467,12-498,98) Ед/л), кальций-фосфорного соотношения (2,24 (2,12-2,36)), более низ-

кими значениями Ca (0,72 (0,69-0,74) ммоль/л) и P (0,32 (0,31-0,34) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у лабораторных животных с дефицитным уровнем суммарного 25(OH)D, наблюдались гипокальциемия в сочетании с гипофосфатемией, достоверное увеличение активности щелочной фосфатазы и уровня паратгормона

во всех возрастных интервалах с усугублением данных изменений в критические периоды активного роста и грудного вскармливания.

Динамика изменения биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у лабораторных животных третьего поколения представлена на рис.3.



**Рис. 3. Сравнительная характеристика биохимических и кальцийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза у третьего поколения лабораторных животных в зависимости от обеспеченности витамином D**

Примечание: I – первый возрастной период (1 месяц после рождения); II – второй возрастной период (2 месяца после рождения); III – третий возрастной период (3 месяца после рождения); \* - наличие статистически значимых различий между группами ( $p < 0,001$ ).

**Fig. 3. Comparative characteristics of biochemical and calcium-regulating markers of mineral homeostasis in the third generation of laboratory animals depending on vitamin D supply**

Note: I - first age period (1 month after birth); II - second age period (2 months after birth); III - third age period (3 months after birth); \* - presence of statistically relevant differences between groups ( $p < 0.001$ ).

Характерными чертами подгруппы с низкой обеспеченностью витамином D также являются выраженная гипокальциемия, гипофосфатемия с увеличением активности щелочной фосфатазы и уровня ПТГ по сравнению с группой с нормальной обеспеченностью витамином D во всех возрастных периодах. Однако уже во втором критическом периоде у лабораторных животных первой подгруппы (с гиповитаминозом D) выявлены наибольшие значения кальций-фосфорного соотношения ( $M(\min-max) = 2,02 (1,97-2,04)$ ), ПТГ (255,50 (246,85-261,55) пг/мл), щелочной фосфатазы (448,97 (442,58-457,93) Ед/л), с достоверно более низкими значениями Са (1,30 (1,28-1,33) ммоль/л) и Р (0,64 (0,63-0,66) ммоль/л) ( $p < 0,001$ ), которые регистрировались только через три месяца после рождения у лабораторных животных второго поколения.

Таким образом, в третьем поколении мы видим схожие изменения биохимических и каль-

цийрегулирующих маркеров минерального гомеостаза, которые регистрировались в более раннем возрасте.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что все новорожденные и дети грудного возраста являются самой уязвимой группой по формированию дефицита витамина D и нуждаются в профилактической дотации витамина D, из-за низкого его содержания в грудном молоке (10-80 МЕ в 1 л) и молочных смесях (350-480 МЕ в 1 л) [12]. Многочисленные исследования подтверждают, что обеспеченность витамином D матери напрямую влияет на обеспеченность плода и новорожденного ребенка. Однако дискуссионным остается вопрос влияние адекватного подбора дозы, сроков, способов и форм введения витамина D, беременным и их детям [3-5]. В нашей работе показано, что на протяжении всей жизни требуется поддержание устойчивого уров-

ня витамина D в организме, причем начиная уже с внутриутробного развития.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что во всех поколениях лабораторных животных, не получавших ежедневную дотацию витамина D, регистрируется дефицитный уровень суммарного 25(OH)D, значительное снижение уровня кальция и фосфора в плазме крови с повышением активности щелочной фосфатазы и уровня ПТГ, с усугублением данных изменений в критические периоды активного роста и грудного вскармливания. Ежедневная дотация витамина D (500МЕ в сутки) способствовала поддержанию более высокого уровня суммарного 25(OH)D, сопровождающегося отсутствием биохимических сдвигов минерального обмена в трех поколениях лабораторных животных с гиповитаминозом D. Полученные данные указывают на важность достаточного потребления витамина D, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенетического и биохимического обоснования дозозависимого эффекта применяемого витамина D с позиции здоровья будущих поколений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors have no conflict of interests to declare.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О. А. Витамин D и его синергисты. Consilium medicum. Pediatrics (Suppl.). 2015;1:14-19. URL: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015\\_1/vitamin-d-i-ego-sinergisty-lektsiya/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/vitamin-d-i-ego-sinergisty-lektsiya/) (Дата обращения: 10.12.2024).

2. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Витамин D: новое время, новый взгляд. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;99(4):195-200 doi:10.24110/0031-403X-2020-99-4-195-200

3. Фомин С. А., Александрович Ю. С., Курникова И. А., Пшениснов К. В., Фомин А. М., Александрович И. В. Концентрация кальциферола в плазме крови как маркер дефицита витамина D у новорожденных с врожденными пороками развития. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(3):58-64. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-3-58-65

4. Роль витамина D в формировании здоровья ребенка. Национальная программа по обеспеченности витамином D. Обзор симпозиума. Эксперты: Громова О. А., Мальцев С. В., Захарова И. Н., Намазова-Баранова Л. С. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2015;1:5-13. URL: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/>

[pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015\\_1/rol-vitamina-d-v-formirovanii-zdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-po-obespechennosti-vitaminom/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/rol-vitamina-d-v-formirovanii-zdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-po-obespechennosti-vitaminom/) (Дата обращения: 10.12.2024).

5. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Курьянинова В. А., Долбня С. В., Майкова И. Д., Касьянова А. Н., Анисимов Г. С., Бобрышев Д. В., Евсеева Е. А. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(6):68-76. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76

6. Козловский А. А., Козловский Д. А. Региональные особенности содержания витамина D в организме новорожденных и детей первого года жизни. Проблемы здоровья и экологии 2023;20(3):61-66. doi:10.51523/2708-6011.2023-20-3-08

7. Шарипов Р. Х., Мавлянова З. Ф., Ашуров Р. Ф., Мавлянов С. Ф., Шамсиддинова М. Ш. Современный взгляд на проблему влияния витамина D на здоровье женщин и детей. Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2024;3(2):262-267. URL: <https://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/2147> (Дата обращения: 10.12.2024).

8. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S., Mirza A., Saxena V., Dakshinamurthy S., Chaturvedi J., Goyal J. P., Chegondi M. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. Cureus. 2020;12(11):e11353. doi:10.7759/cureus.11353.

9. Matejek T., Zemankova J., Malakova J., Cermakova E., Skalova S., Palicka V. Severe Vitamin D Deficiency in Preterm Infants: Possibly no Association with Clinical Outcomes? J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2022;35(8):1562-1570. doi:10.1080/14767058.2020.1762560.

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А. Н. М.: Издательство Гриф и К.; 2012.

11. Бондарь Т. П., Светлицкий К. С., Светлицкая Ю. С., Асеева О. А. Оценка биохимических показателей потомства самок крыс, в различные возрастные периоды, получавших высокобелковый, обогащенный кальцием и витамином D молочный продукт. Наука. Инновации. Технологии. 2016;1:157-166. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biohimicheskikh-pokazateley-potomstva-samok-krys-v-razlichnye-vozrastnye-periody-poluchavshih-vysokobelkovyy-obogashchenny> (Дата обращения: 10.12.2024).

12. Abrams S. A. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. Ann Nutr Metab. 2020;76(2):6-14. doi:10.1159/000508421.

### REFERENCES

1. Gromova O. A. Vitamin D and its synergists. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2015;1:14-19. URL: <https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/>

dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2015/ped2015\_1/vitamin-d-i-ego-sinergistylektsiya/ (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).

2. Maltsev S. V., Mansurova G. S. Vitamin D: Modern Times, Modern View. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(4):195-200 (In Russ.). doi:10.24110/0031-403X-2020-99-4-195-200

3. Fomin S. A., Aleksandrovich Yu. S., Kurnikova I. A., Pshenishnov K. V., Fomin A. M., Aleksandrovich I. V. Plasma calcifediol Concentration as a Marker of Vitamin D Deficiency in Newborns with Congenital Malformations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(3):58-65. (In Russ.). doi:10.21292/2078-5658-2021-18-3-58-65

4. The Role of Vitamin D in the Formation of Child Health. The National Program of Vitamin D Provision. Experts: Gromova O. A., Maltsev S. V., Zakharova I. N., Namazova-Baranova L. S. Symposium Overview. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;1:5-13. URL: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2015/ped2015\\_1/rol-vitamina-d-v-formirovaniizdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-pobespechennosti-vitaminom/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2015/ped2015_1/rol-vitamina-d-v-formirovaniizdorovya-rebenka-natsionalnaya-programma-pobespechennosti-vitaminom/) (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).

5. Zakharova I. N., Klimov L. Ya., Kuryaninova V. A., Dolbnya S. V., Maikova I. D., Kasyanova A. N., Anisimov G. S., Bobryshev D. V., Evseeva E. A. Vitamin D Provision For Babies. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016;61(6):68-76. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2016-61-6-68-76.

6. Kozlovsky A. A., Kozlovsky D. A. Regional Features of Vitamin D Content in the Body of Newborns and Children of the First Year of Life. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(3):61-66. (In Russ.). doi:10.51523/2708-6011.2023-20-3-08.

7. Sharipov R. H., Mavlyanova Z. F., Ashurov R. F., Mavlyanov S. F., Shamsiddinova M. Sh. Modern View on the Problem of Vitamin D influence on Women's and Children's Health. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*. 2024;3(2):262-267. URL: <https://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/2147>. (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).

8. Chacham S., Rajput S., Gurnurkar S., Mirza A., Saxena V., Dakshinamurthy S, Chaturvedi J., Goyal J. P., Chegondi M. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Infants in Northern India: A Hospital Based Prospective Study. *Cureus*. 2020;12(11):e11353. doi:10.7759/cureus.11353.

9. Matejek T., Zemankova J., Malakova J., Cermakova E., Skalova S., Palicka V. Severe Vitamin D Deficiency in Preterm Infants: Possibly no Association with Clinical Outcomes? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2022;35(8):1562-1570. doi:10.1080/14767058.2020.1762560.

10. Manual on conducting preclinical studies of medicines. Mironov A. N. eds. Moscow.: Grif and K; 2012. (In Russ.).

11. Bondar T. P., Svetlitskiy K. S., Svetlitskaya Yu. S., Aseeva O. A. Evaluation of Biochemical Parameters of Offspring of Female Rats at Different Ages Receiving High-protein, Fortified with Calcium and Vitamin D, Dairy Product. *Science. Innovation. Technologies*. 2016;1:157-166. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biohimicheskikh-pokazateley-potomstva-samok-krys-v-razlichnyevozrastnye-periody-poluchavshih-vysokobelkovyy-obogashchenny> (Accessed December 10, 2024). (In Russ.).

12. Abrams S. A. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):6-14. doi:10.1159/000508421.