

УДК 618.3-06:577.161.2

Манасова Г.С.<sup>1</sup>, Зелинский А.А.<sup>2</sup>, Кузьмин Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Департамент здравоохранения Одесского городского совета, Одесса, Украина

<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

<sup>3</sup> Родильный дом № 5, Одесса, Украина

Manasova G.<sup>1</sup>, Zelinsky A.<sup>2</sup>, Kuzmin N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Health Department of the Odessa City Council, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup> Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

<sup>3</sup> Maternity Hospital № 5, Odessa, Ukraine

## Витамин D и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор)

### Vitamin D and systemic inflammatory response syndrome in obstetrics: clinical parallels (review)

---

#### Резюме

---

В статье приведены литературные данные, характеризующие различные осложнения беременности с точки зрения синдрома системного воспалительного ответа. Рассмотрены такие осложнения, как поздние гестозы, преждевременные роды, плацентарная дисфункция, задержка внутриутробного развития плода, антифосфолипидный синдром и др. Представлены данные о неклассических эффектах витамина D и его участии в формировании иммунитета, в частности во время беременности.

**Ключевые слова:** беременность, системный воспалительный ответ, витамин D.

---

#### Abstract

---

The article presents the data on various complications of pregnancy in terms of the systemic inflammatory response syndrome. We considered such complications as late gestosis, premature birth, placental dysfunction, intrauterine growth retardation, antiphospholipid syndrome and other. There are presented the data on non-classical effects of vitamin D and its participation in the formation of immunity, particularly during pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, systemic inflammatory response, vitamin D.

---

Особую роль в состоянии репродуктивного и общесоматического здоровья женщины играет инфекционная патология, которая лежит в основе формирования и развития многих патологических состояний и имеет огромное медико-социальное значение. Согласно данным ведущих специалистов акушеров-гинекологов и перинатологов, внутри-

утробное инфицирование остается одной из проблем, уровень решения которой нельзя назвать оптимальным для XXI в. [1, 2].

По данным различных авторов, у 27–37% детей, рожденных живыми, в той или иной степени проявляется клиника внутриутробного инфицирования. В структуре перинатальных потерь инфекционная патология обуславливает от 11 до 45% случаев смертности и занимает 1–3-е место, мертворождения составляют 15–17% [3]. Особого внимания в качестве этиологических причин ВУИ заслуживают инфекционные агенты группы TORCH-инфекций, возбудители которых проникают через плацентарный барьер и активно размножаются в плацентарно-плодовой системе: каждый второй заболевший новорожденный является носителем цитомегаловирусной, герпетической или другой инфекции группы TORCH. Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности составляет 5,3–27,4% [1, 2, 3].

В настоящее время в акушерской практике четко установилось понятие о синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) как о неспецифическом системном ответе материнского организма на воздействие инфекционного или неинфекционного агента: такие «классические» осложнения гестационного процесса, как преэклампсия, HELLP-синдром, антифосфолипидный синдром и др., рассматриваются именно с точки зрения системной воспалительной реакции организма [4]. В основе ССВО лежит запуск цитокинового каскада, который включает взаимодействие провоспалительных цитокинов и противовоспалительных медиаторов: балансом между этими группами определяется характер, тяжесть течения и исход заболевания. Финальным этапом развития ССВО является генерализованная эндотелиальная дисфункция и глубокая иммунодепрессия.

В последние годы внимание ученых всего мира привлекают многочисленные «неклассические» биологические эффекты витамина D, в частности, интерес вызывают его иммунотропные эффекты. Рядом исследований установлено, что уровень обеспеченности организма витамином D высоко ассоциирован с риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), хронических воспалительных (болезнь Крона), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз), сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) и различных неопластических заболеваний [5, 6, 7, 8, 9].

Известно, что необходимым условием осуществления витамином D его «классической» роли в метаболизме кальция и обеспечения оптимального состояния минеральной плотности костной ткани является превращение неактивного метаболита витамина D в его гормонально активную форму – 1,25-диоксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), или кальцитриол. Витамин D рассматривается в качестве прогормона, а его активный метаболит – диоксивитамин D – в качестве гормона с классическими гормональными эффектами [10, 11].

Реализация биологических эффектов кальцитриола обеспечивается путем гидроксирования неактивного 25-гидроксивитамина D в его активную форму – (1,25-дигидровитамин D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D) – при участии митохондриального фермента 1α-гидроксилазы. Данный процесс происходит не только в почечных канальцах, в кишечнике, в костной и хря-

щевой тканях, но также в клетках кожи, нервной системы, селезенки, лимфатических узлов, скелетных мышц, легких, печени, в моноцитах, макрофагах, стволовых клетках и т.д. [12].

Заслуживает внимания участие кальцитриола в индукции синтеза Ca-связывающих белков: кальбиндина кишечного эпителия, нейронов, парвальбулина и тропонина мышечной ткани, а также кальцимединов в многочисленных тканях, в том числе в лимфоидной [13, 14, 15].

Новому взгляду на биологическую роль VD в организме способствовало открытие специфических витамин-D-рецепторов (VDR), членов семейства ядерных рецепторов [16, 17], которые функционируют во многих органах и тканях организма. Установлено, что витамином D контролирует более 200 различных генов [18], что является основой его многочисленных «неклассических» регуляторных воздействий на организм человека.

Присутствие VDR характерно для многих клеток иммунной системы, включая нейтрофилы, Т-лимфоциты, а также антиген-презентирующие клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки [7, 19]. 1,25D ингибирует созревание дендритных клеток, является наиболее мощным из антиген-презентирующих клеток и действует непосредственно на Т-лимфоциты, ингибируя пролиферацию Т-клеток. Еще в 1986 г. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. своими исследованиями показали, что периферические лимфоциты *in vitro* активируются В-лимфотропным вирусом Эпштейна – Барр (EBV) и экспрессируют 1,25(OH) 2D3-рецепторы в виде макромолекулы [20]. Приведенные данные свидетельствуют об участии VD в обеспечении врожденного иммунитета.

Интересным представляются сведения об участии комплекса VD/VDR в реализации процессов аутофагии. Как известно, аутофагия – это один из вариантов эволюционно сложившейся программируемой гибели клеток, в ходе которой происходит утилизация клеточных органелл и молекул в процессе жизнедеятельности любой клетки у млекопитающих эукариотов в физиологических условиях. С другой стороны, аутофагия рассматривается как важный фактор процессов клеточной дифференцировки и трансформации, который участвует в реакциях врожденного иммунитета, в защите организма от старения. Нарушение процессов аутофагии может приводить к развитию хронических воспалительных, нейродегенеративных, онкологических и многих других заболеваний [21].

Современными исследованиями показано, что сигнальный путь регуляции аутофагии витамином D включает воздействие через белки семейства Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), Vps (vacuolar protein sorting), mTOR (mammalian target of rapamycin) – серин-треониновую киназу TOR, Beclin-1 (autophagy-related gene) и другие локальные факторы, действие которых приобретает критическое значение при синдроме воспалительного ответа. Аутофагия, в зависимости от силы и длительности вызвавшего ее сигнала, завершается самоочищением клетки или формированием соединительной ткани [5].

Комплекс VD/VDR работает через геномный механизм, который включает синтез кальбиндина, остеокальцина и др., а также через внегеномное воздействие путем синтеза вторичных мессенджеров, таких

Аутофагия индуцируется нехваткой питательных веществ, оксидативным или токсическим стрессом, наличием поврежденных органелл в цитоплазме и другими факторами.

как арахидоновая кислота, цАМФ, инозитолтрифосфат; при этом активность процессов контролируется тканями самостоятельно в зависимости от адекватного уровня циркулирующего 25(OH)D [22, 23, 24].

При хронических сердечно-сосудистых заболеваниях результатом противовоспалительного действия 1,25(OH)<sub>2</sub>-витамина D является уменьшение степени повреждения тканей вследствие угнетения пролиферации миоцитов и процесса развития атеросклеротических изменений сосудов, а также регрессии гипертрофических изменений миокардиальной мышцы. Эти механизмы в конечном итоге «тормозят» развитие и прогрессирование сердечной недостаточности [25].

Присутствие VDR непосредственно в органах репродуктивной системы – в тканях яичников, матки, гипофиза, в плаценте, а также синтез фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы в этих органах позволили рассматривать функциональные особенности VD с точки зрения обеспечения оптимального статуса репродуктивного здоровья женщины [26, 27, 28].

Исследованиями Kovacs C.S. (2008) показано, что формирование стационарной иммунологической толерантности, инвазия и имплантация трофобласта, а в дальнейшем и ангиогенез регулируются активными формами VD через транскрипцию и функционирование генов, ответственных за эти процессы [29].

Анализ исследований Evans K.N. и соавт. (2004) позволил предположить, что на этапе имплантации и плацентации, когда процесс ангиогенеза в маточно-плацентарной системе находится в наиболее активной стадии, организм беременной женщины нуждается в большем количестве 1,25-дигидровитамина-D<sub>3</sub>. Оказалось, что экспрессия мессенджера РНК (mRNA) 1- $\alpha$ -гидроксилазы в I и II триместрах превышает его экспрессию в III триместре беременности, тогда как экспрессия mRNA-VD происходит в меньшей степени по сравнению с 1- $\alpha$ -гидроксилазой в течение всей беременности [30, 31].

К иммуностропным эффектам VD, которые могут объяснить его вероятную патофизиологическую роль в развитии ССВО при персистирующем воспалительном процессе во время беременности, также можно отнести следующие изученные в настоящее время эффекты.

Так, в работах M.F. Macedo, de Sousa M. (2008) показано, что VD угнетает экспрессию генов к трансферрину на макрофагах. В физиологических условиях макрофаги секретируют трансферрины в оптимальных для транспортировки ионов железа (Fe<sup>+</sup>) внутрь клетки. Известно, что снижение концентрации свободных ионов железа сопряжено с угнетением размножения бактерий. В условиях VDDS активируется экспрессия генов к трансферрину на макрофагах, что приводит к высвобождению железа и размножению бактерий. Этот механизм обуславливает участие трансферринов в обеспечении врожденного иммунитета. Установлено, что при воспалительных процессах, нефротическом синдроме, при циррозе печени, гемохроматозе и других заболеваниях концентрация трансферринов значительно снижается, что позволяет называть трансферрин негативным белком острой фазы [32].

С точки зрения влияния пути VDDS/трансферрины на развитие ССВО может быть представлена железodefицитная анемия беременных, одним из факторов риска развития которой являются хронические инфекции. Известно, что большинство клеток содержат рецепторы к транс-

феррину на мембранах, которые необходимы для поступления железа внутрь клетки: при недостатке железа и развитии железодефицитной анемии экспрессия рецепторов к трансферрину и их концентрация в сыворотке крови будет увеличиваться [33]. Учитывая супрессивное влияние VD на экспрессию генов к трансферрину на макрофагах, можно предположить, что адекватный уровень VD при анемиях у беременных может выступать именно тем защитным механизмом, который обеспечивает оптимальный иммунологический баланс.

Обучаении витамина D в синтезе мембранного клеточного антигена – CD23-клеток – сообщили Leventis P., Patel S. (2008): растворимая форма молекулы CD23-клеток (по химической структуре эти клетки являлись сиалогликопротеинами) выполняет роль низкоаффинного рецептора для иммуноглобулинов группы E (IgE), которые связаны с гиперчувствительностью немедленного типа. CD23 – дифференцировочный антиген В-клеток, несущих поверхностные иммуноглобулины M и D, описан на многих клетках, включая моноциты, эозинофилы, тромбоциты, эпидермальные клетки Лангерганса.

Этот С-селективный рецептор присутствует на поверхности 30% В-лимфоцитов, 1% Т-клеток и моноцитов (у пациентов с аллергией этот процент существенно повышается); продукция CD23-клеток усиливается под влиянием интерлейкина-4. Выявлено, что очень высокие уровни растворимой формы CD23-клеток наблюдаются в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите, который рассматривается как идеальная модель для изучения хронического воспалительного процесса [34].

Витамин D подавляет активность и пролиферацию Т-лимфоцитов-хелперов, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа. Данная функция витамин-D-гормона зависит от концентрации интерлейкина-1 (ИЛ-1), который является активным провоспалительным цитокином: при низкой концентрации ИЛ-1 VD усиливает пролиферацию Т-хелперов почти в 50 раз; при высокой – повышает их индукцию, но блокирует пролиферацию. В оптимальных (физиологических) концентрациях VD подавляет как индукцию, так и пролиферацию Т-хелперов (D.L. Lacey et al., 1987), поддерживая таким образом баланс иммунного ответа; при VDDS отсутствует достаточное стимулирующее влияние на моноциты и макрофаги. Недостаточность хелперной функции Т-лимфоцитов, которые составляют примерно 55–60% от общего числа циркулирующих Т-лимфоцитов, приводит к тому, что организм не отвечает на антигенную стимуляцию: в этих условиях развиваются тяжелые инфекционно-токсические осложнения [35].

По данным В.И. Кулакова, Н.В. Орджоникидзе и В.Л. Тютюнник (2004), у беременных с плацентарной недостаточностью и инфекцией выявлены статистически значимые различия в содержании Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и В-клеток (CD19<sup>+</sup>) по сравнению с их значениями у здоровых женщин. У беременных с инфицированием было выявлено относительное снижение Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) именно за счет снижения CD4<sup>+</sup>-клеток (Т-хелперов) при увеличении количества В-лимфоцитов [36]. Ярким примером Т-клеточного иммунодефицита является снижение относительного числа CD4-клеток при ВИЧ-инфекции [37].

Как уже было отмечено, во время беременности местом синтеза VD являются не только почки, но и клетки трофобласта: плацента и деци-

Вероятно, снижение Т-хелперов при перинатальном инфицировании может быть связано с витамин-D-дефицитным статусом. Данное предположение требует дальнейших исследований.

дуальная ткань способны продуцировать и секретировать 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [38]. Обнаружение гена транскрипции 1α-гидроксилазы и экспрессии VD-рецепторов в трофобласте позволило предположить, что витамин D играет роль аутокринного регулятора метаболических процессов в маточно-плацентарно-плодовом кровотоке [39].

Детальное изучение молекулярных основ и механизмов воспалительного процесса позволило рассматривать и поздние гестозы как проявление генерализованного ССВО (А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина, 2006). Наиболее признанной теорией патогенеза преэклампсии в современной акушерской науке является теория недостаточности маточно-плацентарного кровотока и последующей ишемии плаценты, которые являются следствием нарушения инвазии трофобласта. Гестоз является мультигенным и мультифакториальным заболеванием, так как по-прежнему нет единой теории, объясняющей его развитие: это системное заболевание, характеризующееся дисфункцией эндотелия, генерализованным вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных процессов, гиперкоагуляцией и гиперлипидемией [40].

Исследованиями И.Д. Медвединского (2001) показано, что при беременности, осложненной поздним гестозом, выявлены признаки активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6 и фактора некроза опухоли-α – ФНО-α). При нарастании степени тяжести гестоза активность цитокинов возрастает и деструктивные изменения в эндотелии прогрессируют [41].

В экспериментальных работах было показано, что витамин D может модулировать активность макрофагов и продукцию цитокинов, регулировать таким путем материнские и плацентарные иммунологические и воспалительные реакции: при преэклампсии экспрессия и активность 1α-гидроксилазы в синцитиотрофобласте ограничены. Известно, что в развитии нормальной беременности играет важное значение сохранение баланса между про- и противовоспалительными (Th2 и Th1) цитокинами, что обеспечивает толерантность имплантации [42]. Предполагается, что дефицит витамина D может привести к нарушению парадигмы Th2/Th1 с активацией провоспалительных цитокинов и развитию системной воспалительной реакции, которая характеризует ПЭ. Кроме того, через непосредственное воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), недостаток витамина D может влиять непосредственно на формирование эндотелиальной дисфункции [28, 43].

С точки зрения генерализованного синдрома системного воспалительного ответа в настоящее время рассматриваются и такие осложнения гестационного процесса, как HELLP-синдром и антифосфолипидный синдром. В основе развития этих синдромов лежит генерализованная эндотелиальная дисфункция с нарушением про/антикоагулянтных свойств эндотелия, нарушением сосудистого тонуса, проницаемости сосудистой стенки, оксидативным стрессом и другими признаками воспалительного процесса [4].

Вероятно, с учетом уже известной роли VD в генезе сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклеротических поражений сосудов, в том числе и головного мозга, можно предположить, что недостаток VD мо-

При гестозах повышается соотношение CD4+ и CD8+ лимфоцитов, что отражает снижение популяции Т-супрессоров: данный механизм может быть ответом на воздействие инфекционного агента или на другие антигены.

жет участвовать в развитии указанных осложнений гестационного процесса. Это предположение требует дальнейших исследований.

При витамин-D-дефицитном статусе первоначальным этапом в формировании плацентарной дисфункции является нарушение ее перфузионных свойств, чаще всего вследствие патологической имплантации. На 2-м этапе развития патологического процесса уже имеющая место эндотелиальная дисфункция ведет к мультисистемным нарушениям и генерализованной активации воспалительного процесса, в том числе к развитию преэклампсии [44].

Представляет определенный интерес подтвержденное участие витамина D в синтезе эстрадиола, рецепторы к которому выявлены в миокардиоцитах и клетках эндотелия. Можно предположить, что при дефиците кальцитриола имеет место нарушение синтеза эстрогенов, что в свою очередь может привести к формированию первичной и вторичной плацентарной дисфункции и развитию других осложнений гестационного процесса [45, 46].

Об участии VD в развитии токсико-септических осложнений говорят исследования М. Cetinkaya, F. Sekmez и соавт. (2014). Авторами установлено, что витамин D играет определенную роль в развитии раннего неонатального сепсиса (PHC) у доношенных новорожденных. При обследовании 50 детей с клиническими и лабораторными результатами PHC (основная группа) и 50 здоровых детей без каких-либо клинических и лабораторных признаков инфекции (группа контроля) установлено, что уровень 25-гидроксивитамина D (25-OHD) и у детей, и у их матерей был достоверно ниже в группе с PHC. Материнский и неонатальный уровни 25-OHD были значительно выше в летнее время и при регулярных добавках витамина D во время беременности. В группе с PHC был выявлен тяжелый дефицит витамина D. Уровни 25-OHD у новорожденных положительно коррелировали с его уровнем у матерей. Установлено, что тяжесть септического процесса зависела от концентрации VD в крови. Авторы предполагают, что добавка витамина D во время беременности может способствовать профилактике ранних септических осложнений у доношенных новорожденных [47].

Известно, что одной из ведущих причин преждевременных родов признается перинатальное инфицирование [2].

При морфологическом исследовании плацент, полученных после преждевременных родов, выявлены изменения, характерные для гнойно-некротического плацентита в виде очагов лейкоцитарной инфильтрации и некротических изменений, отека стромы, инфарктов, артериита и флебита сосудов. Кроме того, авторами получены клинические параллели между выраженностью морфологических изменений в плаценте, течением родов (озноб и гипертермия в родах), исходом родов для новорожденного [48].

С другой стороны, есть сведения, что недостаточное количество VD (менее 40 нг/мл) в крови беременных значительно увеличивает риск родов до срока [49, 50].

В исследованиях N. Liu, A.T. Kaplan, J. Low и др. (2009) показано, что VD интракринным путем индуцирует врожденный антибактериальный ответ в трофобластах плаценты человека. Известно, что кальцитриол индуцирует антимикробный протеин кателицидин (CAMP); в макро-

фагах этот эффект зависит от интракринного синтеза кальцитриола из предшественника путем гидроксилирования 1- $\alpha$ -гидроксилазой. При добавлении в образцы плаценты витамина D получена дозозависимая индукция CAMP. Авторы полагают, что добавление VD может стимулировать врожденный иммунный ответ непосредственно в плаценте [51].

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что в основе многих осложнений беременности лежит синдром системного воспалительного ответа. Функциональные «внескелетные» эффекты витамина D отражают его участие в ограничении некоторых типов воспалительного ответа, в индукции врожденного иммунитета. Эти сведения позволяют предположить, что оптимальный уровень VD может оказывать протективное влияние на функциональное состояние эндометрия, процессы имплантации и последующей плацентации, а также обеспечивать барьерную функцию плаценты, в том числе с точки зрения профилактики различных осложнений беременности, в основе которых лежит картина хронических ишемических и воспалительных изменений в плацентарной ткани.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kan N. (2007) *Vnutritrobnaya infekciya, akusherskie i perinatal'nye ishody* [Intrauterine infection, obstetric and perinatal outcomes]. Materialy IX Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya». M.: MEDI E'kspo.
2. Davydova Yu. (2013) Profilaktika perinatal'nyh infekcij i ih posledstvij u beremennyh [Prevention of perinatal infections and their consequences in pregnant women]. *Reproduktivnaya e'ndokrinologiya*, no 3 (11), pp. 17–35.
3. Kornackaya A. (2013) Materialy konferencii «Sovremennye dostizheniya i perspektivy v sohranennii zdorov'ya zhenshhiny». Kyiv, 19 aprelya 2013 g [Materials of the conference «Modern achievements and prospects in preservation of women's health»]. *Zdorov'ya Ukraïni (medichna gazeta)*, no 2 (10), pp. 12–13.
4. Makacariya A., Bicadze V., Akin'shina S. (2006) *Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve* [Systemic inflammatory response syndrome in obstetrics]. M.: MIA. (in Russian).
5. Shaoping W., Jun S. (2011) Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Macroautophagy in Inflammation and Infection. *Discov Med.*, vol. 11, no 59, pp. 325–335.
6. Adorini L. (2003) Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 987, pp. 258–261.
7. Adorini L. (2005) Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. *Cell. Immunol.*, vol. 233, no 2, pp. 115–124.
8. Cannell J., Vieth R., Umhau J. et al. (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.*, vol. 134, pp. 1129–1140.
9. Liu P., Stenger S., Tang D., Modlin R. (2007) Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.*, vol. 179, pp. 2060–2063.
10. Christakos S. Norman A. (1979) Studies on the mode of action of calcitriol. XVIII. Evidence for a specific high affinity binding protein for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chick kidney and pancreas. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, vol. 89, pp. 56–63.



11. De Luca H. (1979) Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system. *J. Steroid. Biochem*, vol. 11, pp. 35–52.
12. Morris H., Anderson P. (2010) Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin. Biochem. Rev*, vol. 31, no 4, pp. 129–138.
13. Roth D., Shah R., Black R. (2010) Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatrica*, vol. 99, no 3, pp. 389–393.
14. McNally J., Karen Leis, Loren A. Matheson (2009) Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatric Pulmonology*, vol. 44, no 10, pp. 981–988.
15. Nair H., Nokes D., Gessner B. (2010) Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, vol. 375, no 9725, pp. 1545–1555.
16. Haussler M., Norman A. (1979) Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 62, pp. 155–162.
17. Adams J., Chen R., Gacad M. (2004) Response element binding proteins and intracellular vitamin D binding proteins: novel regulators of vitamin D trafficking, action and metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 89–90, no 1–5, pp. 461–465.
18. Norman A. (2008) From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *American Society for Clinical Nutrition*, pp. 491S–499S.
19. Norman A. (2006) Minireview. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, vol. 147, pp. 5542–5548.
20. Provvedini D., Tsoukas C., Defetos L. (1986) 1-alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol*, vol. 136, pp. 2734–2740.
21. Kovaleva O., Shitova M., Zborovskaya I. (2014) Autofagiya: kletochnaya gibel' ili sposob vyzhivaniya? [Autophagy: cell death or a way of survival]. *Klinicheskaya onkogematologiya*, vol. 2, no 7, no 103–113.
22. Korovina N., Zaharova I., Dmitrieva Yu. (2008) Sovremennye predstavleniya o fiziologicheskoy roli vitamina D u zdorovyh i bol'nyh detej [Modern views on physiological role of the vitamin D in healthy and sick children]. *Pediatrics*, no 87 (4), pp. 124–130.
23. Shvarc G. (2009) Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaya korekciya [Vitamin D deficiency and its pharmacological correction]. *RMZh*, no 17 (7), pp. 477–486.
24. Singh J., Taylor R., Reddy G. (2006) C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, no 91, pp. 3055–3061.
25. Timms P., Mannan N., Hitman G. et al. (2002) Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*, no 95 (12), pp. 787–796.
26. Baker A., Sina Haeri, Carlos A. Camargo (2012) First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes: nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 2, no 28, pp. 164–168.
27. Robinson C. (2011) Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, vol. 6, no 204, pp. 551–554, 556.
28. Liu N. (2011) Vitamin D and regulation of placental inflammation. *J Immunol*, vol. 10, no 186, pp. 5968–5974.
29. Kovacs C. (2008) Vitamin D in during pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*, vol. 88, no 2, pp. 520S–528S.
30. Evans K., Bulmer J., Kilby M. et al (2004) Vitamin D and placental-decidual function. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, vol. 11, no 5, pp. 263–271.
31. Zehnder D., Evans K., Kilby M. (2002) The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase expression in human placenta and deciduas. *The American Journal of Pathology*, vol. 161, no 1, pp. 105–114.

32. Macedo de Sousa M. (2008) Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, vol. 7, no 1, pp. 41–52.
33. Serov V., Burlev V., Konovodova E. (2005) *Zhelezodeficitnye sostoyaniya u beremennyh* [Iron deficiency in pregnant women]. Moscow (in Russian). Available at: [http://medi.ru/doc/a240510\\_4.htm](http://medi.ru/doc/a240510_4.htm).
34. Leventis P., Patel S. (2008) Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, vol. 47, no 11, pp. 1617–1621.
35. Lacey D., Axelrod J., Chappel J. (1987) Vitamin D affects proliferation of a murine T helper cell clone. *J Immunol.*, vol. 15, no 138 (6), pp. 1680–1686.
36. Kulakov V., Ordzhonikidze N., Tyutyunnik V. (2004) *Placentarnaya nedostatochnost' i infekciya Rukovodstvo dlya vrachej* [Placental insufficiency and infection]. M.: PBOYuL Gajnullin, pp. 455.
37. Golohvastova E. (2001) Klinika i lechenie VICH-infekcii [Clinical manifestations and treatment of HIV infection]. *Lechashij vrach*, no 1, pp. 17–21.
38. Halhali A., Díaz L., Barrera D., Avila E., Larrea F. (2014) Placental calcitriol synthesis and IGF-I levels in normal and preeclamptic pregnancies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 144, part A, pp. 44–49.
39. Pospechova K., Rozehnal V., Stejskalova L. (2009) Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta and in choriocarcinomaBeWo and JEG-3 cell lines. *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 299, no 2, pp. 178–187.
40. Takacs P., Kauma S., Sholley M. (2000) Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia active NF- $\kappa$ B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells. *The FASEB J*, vol. 15, no 2, pp. 279–281.
41. Medvedinskij I. (2000) Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri gestoze [Systemic inflammatory response syndrome in gestosis]. *Vestn. intens. ter*, no 1, pp. 21–24.
42. Sel'kov S., Pavlov O. (2007) *Placentarnye makrofagi* [Placental macrophages]. M.: Tovarishhestvo nauchnyh izdaniy KMK. (in Russian).
43. Hewison M. (2010) Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 39, no 2, pp. 365–379.
44. Wei S., Audibert F., Hidioglou N. (2012) Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG*, vol. 119, no 7, pp. 832–839.
45. Gangula P., Dong Y., Al-Hendy A. (2013) Protective cardiovascular and renal action of vitamin D and estrogen. *Front. Biosci. (Schol Ed)*, vol. 1, no 5, pp. 134–148.
46. Perez-Lopez F. (2009) Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas*, vol. 62, no 3, pp. 248–262.
47. Gale C., Robinson S., Harvey N. (2008) Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*, no 62 (1), pp. 68–77.
48. Tebelev B., Dyatlova L., Abrosimova L., Donguzova E. (2014) Influence on pregnancy and prematurely born newborns of an inflammation of a placenta. *Scientific journal*, no 5, pp. 78–80.
49. Wagner C., Baggerly C., McDonnell S. (2015) Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *J Steroid Biochem Mol Biol*, no 10. pii: S0960-0760(15)30124-2.
50. Kumar G., Sachdev H., Chellani H., Rehman A. (2011) Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birthweight term infants in India up to age 6 months: randomised controlled trial. *BMJ*, vol. 342. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2975>.
51. Liu N., Kaplan A., Low J., Nguven L. (2009) Vitamin D Induces Innate Antibacterial Responses in Human Trophoblasts via an Intracrine Pathway. *Biol. Reprod*, vol. 80, no 3, pp. 398–406.