

УДК 616.831-003.8

14.01.14 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.2.9

ВИТАМИН D И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА© Шнайдер Н.А.^{1,2}, Донцева Е.А.², Насырова Р.Ф.¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии

им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. Проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*Резюме***Цель.** Проанализировать роль витамина D как биомаркера Альцгеймера (БА).**Методика.** Проведен поиск в англоязычных и русскоязычных базах данных. Глубина поиска – 10 лет (2010-2020 гг.). Также, анализировались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Анализировались полнотекстовые публикации.**Результаты.** В последние десятилетия накапливаются данные, указывающие на значительную связь между витамином D и БА. *In vitro* витамин D стимулирует макрофаги, которые увеличивают клиренс бляшек амилоида бета (A β), снижает A β -индуцированную цитотоксичность и апоптоз в первичных кортикальных нейронах и влияет на A β -стимуляцию индуцибельной синтазы оксида азота, которая способствует модуляции воспалительного процесса, связанного с БА. Изменения в генах *VDR* и *1,25-MARRS*, связанные с действием и метаболизмом витамина D, приводят к неэффективному использованию витамина D, делая нейроны уязвимыми для нейродегенеративных изменений. Витамин D и его рецепторы *VDR* и *PDIA3* могут играть важную роль в пути процессинга A β в нейронах. Носитель витамина D, белок DBP, также был идентифицирован на пониженных уровнях при профилировании белков плазмы у субъектов с когнитивными нарушениями и у пациентов с БА по сравнению с контролем. DBP ингибирует агрегацию A β и предотвращает опосредованную им гибель нейронов в культивируемых клетках гиппокампа. Витамин D может защищать от когнитивной дисфункции через свое влияние на нейропротекцию, нейротрансмиссию, синаптическую пластичность, иммунную модуляцию, нейрональную регуляцию кальция и усиление нервной проводимости.**Заключение.** Витамин D играет важную роль в нутритивной стратегии профилактики развития БА и снижении темпов ее прогрессирования. Механизмы протективного эффекта витамина D при БА продолжают активно изучаться. Необходимы долгосрочные рандомизированные клинические испытания добавок витамина D в больших популяциях взрослых с риском нейродегенерации, включая семейные и спорадические случаи БА.**Ключевые слова:** витамин D, метаболизм, головной мозга, биомаркер, болезнь Альцгеймера

VITAMIN D AND ALZHEIMER'S DISEASE

Shnajder N.A.^{1,2}, Donceva E.A.², Nasyrova R.F.¹¹*Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (V.F. Voyno-Yasenetsky KrasSMU) 1, Partizana Zheleznjaka Str., 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation*²*Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology (V.M. Bekhterev NMRC PN) 3, Behtereva Str., 192019, St.-Petersburg, Russian Federation**Abstract***Objective.** To analyze the role of vitamin D as a biomarker of Alzheimer's disease (AD).**Methods.** We searched English and Russian databases. The search depth was – 10 years (2010-2020). In addition, the review included earlier publications of historical interest. We analyzed full-text publications in Russian and English.**Results.** In recent decades, evidence has accumulated indicating a significant link between vitamin D and AD. *In vitro*, vitamin D stimulates macrophages that increase amyloid beta (A β) plaque clearance, reduce A β -induced cytotoxicity and apoptosis in primary cortical neurons, and affect A β -stimulation of inducible

nitric oxide synthase, which modulates the inflammatory process associated with AD. Changes in the *VDR* and *1,25-MARRS* genes associated with the action and metabolism of vitamin D. It leads to inefficient use of vitamin D, leaving neurons vulnerable to neurodegenerative changes. Vitamin D and its receptors *VDR* and *PDIA3* may play an important role in the $A\beta$ processing pathway in neurons. The vitamin D carrier, the *DBP* protein, has also been identified at reduced levels in plasma protein profiling in subjects with cognitive impairment and in AD patients compared to healthy controls. *DBP* inhibits $A\beta$ aggregation and prevents neuronal death mediated by it in cultured hippocampal cells. Vitamin D may protect against cognitive dysfunction through its effects on neuroprotection, neurotransmission, synaptic plasticity, immune modulation, neuronal calcium regulation, and increased nerve conduction.

Conclusions. Vitamin D plays an important role in the nutritional strategy for preventing the development of AD and reducing the rate of its progression. The mechanisms of the protective effect of vitamin D in AD continue to be actively studied. Long-term randomized clinical trials of vitamin D supplementation are needed in large populations of adults at high risk for neurodegeneration, including familial and sporadic AD cases.

Keywords: vitamin D, metabolism, brain, biomarker, Alzheimer's disease

Введение

Витамин D – это секостерин, эндогенно продуцируемый в коже под воздействием солнца или получаемый из продуктов, которые естественным образом содержат витамин D [43]. Система витамина D включает стероидные прогормоны, их метаболиты, носители и ферменты, участвующие в метаболизме витамина D. Витамин D встречается в природе в виде двух основных форм: витамина D2 (эргокальциферола), который фотохимически синтезируется в растениях, и витамина D3 (холекальциферола), который синтезируется в коже после воздействия солнечного света, в частности ультрафиолетового излучения на соответствующей длине волны 280-320 нм. Метаболизм витамина D является сложным и строго регулируется [26]. Классический путь синтеза витамина D включает последовательное 25-гидроксилирование [25 (ОН) D] и 1 α -гидроксилирование [1,25 (ОН) 2D] предшественников витамина D2 и D3 в печени и почках, соответственно. Метаболиты витамина D циркулируют в кровотоке, связываясь с белком *DBP* (*D* binding protein). Катаболизм витамина D в основном опосредуется 24-гидроксилазой (*CYP24A1*), которая превращает 1,25 (ОН) 2D (кальцитриол) в 1,24,25 (ОН) 3D. Этот катаболит связывается с низко аффинным рецептором витамина D (*VDR*) и далее перерабатывается в продукт экскреции – кальцитроевую кислоту. Классически витамин D играет признанную роль в регуляции физиологии здоровья костей и гомеостаза кальция и фосфора, действуя на уровне костей скелета, кишечника и почек (рис. 1).

В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что некоторые «некальциемические» эффекты метаболитов витамина D проявляются *in vitro* и *in vivo*, и все большее внимание уделяется статусу витамина D в качестве биомаркера общего состояния здоровья человека, поскольку низкие уровни витамина D связаны с психоневрологическими расстройствами, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом, кардио-метаболическими нарушениями, ожирением, нервно-мышечными расстройствами и раком (рис. 1) [42, 68].

Витамин D и его конгенеры имеют как геномную, так и негеномную активность. Геномная активность опосредована *VDR*, членом суперсемейства стероидных гормонов, который представляет собой ядерный рецептор, присутствующий в более чем 30 тканях человека, и регулирует приблизительно 3% генома человека (т.е. около 700 генов) [71, 72, 75]. Ядерные *VDR* присутствуют в большинстве клеток организма и служат основой для исследований в отношении экстраклеточных эффектов витамина D. Кроме того, *VDR*, а также 25-гидроксилаза и 1 α -гидроксилаза, ферменты,

контролирующие активацию витамина D, наряду с 24-*CYP24A1*, ферментом, контролирующим деградацию витамина D, экспрессируются в головном мозге [14, 32, 35]. Центральная нервная система (ЦНС) способна синтезировать собственный витамин D, который вызывает ауто- или паракринные нейростероидные действия на местном уровне [2, 32]. Нейроны и глиальные клетки, особенно в височной, поясной и орбитальной кортикальных слоях, а также в таламусе, *nucleus accumbens*, *stria terminalis* и миндалине, экспрессируют *VDR* и 1 α -гидроксилазу [47]. Распределение *VDR* и 1 α -гидроксилазы также было исследовано в головном мозге взрослого человека и сходно с таковым, обнаруженным у крыс [32]. Связывание кальцитриол-лиганда с *VDR* позволяет гетеродимеризоваться с рецептором ретиноида X (*RXR*) и его лигандом (9-цис-

ретиновой кислотой), затем комплекс VDR/RXR связывает специфические последовательности в промоторной области генов, чувствительных к витамину D (vitamin D response elements – VDREs) [79].

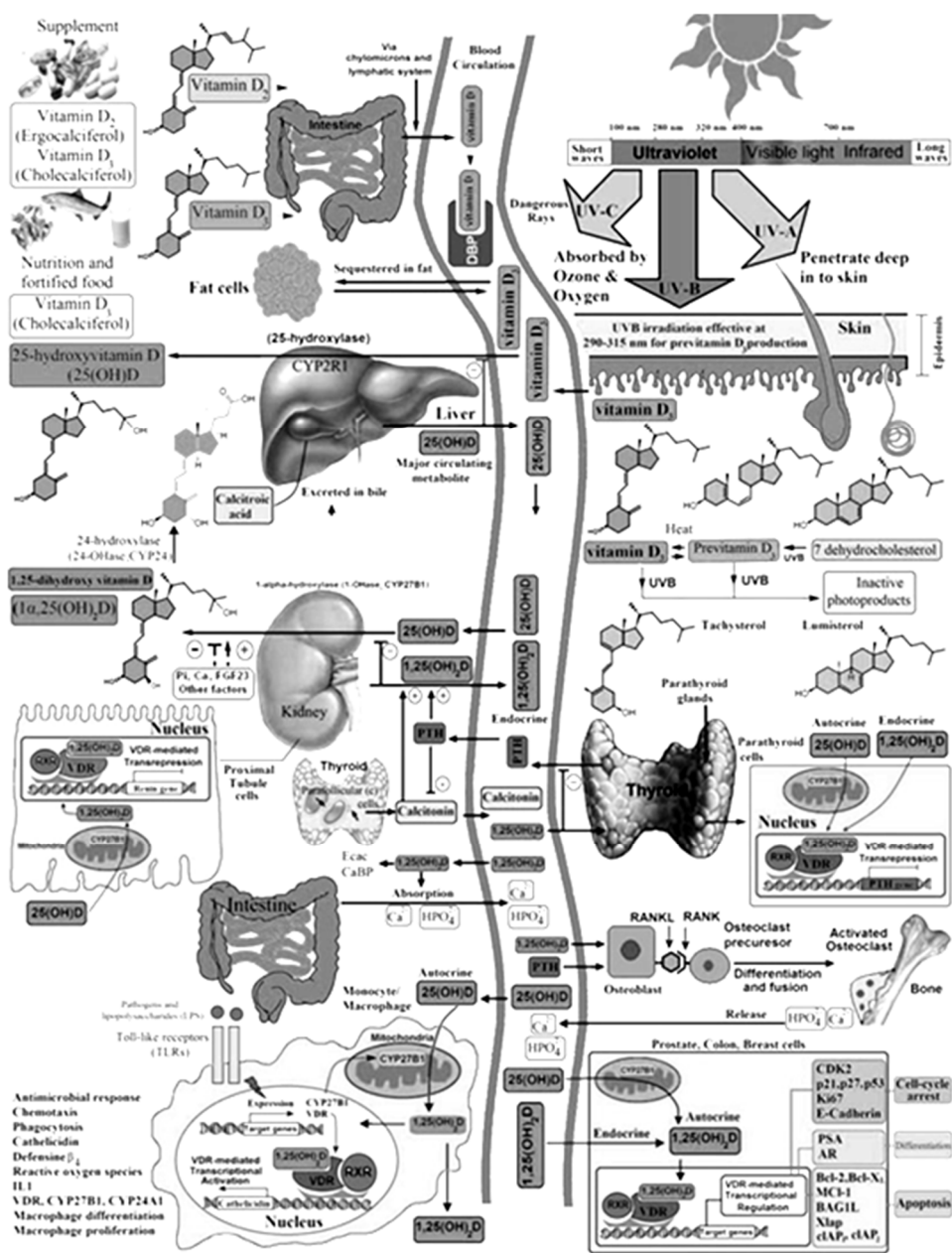


Рис. 1. Схематическое изображение синтеза и метаболизма витамина D для скелетных и нескелетных функций [44]: 1-OHase – 25-гидроксивитамин D-1α-гидроксилаза; 24-OHase – 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилаза; 25(OH)D – 25-гидроксивитамин D; 1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D; CaBP – кальций-связывающий белок; DBP – витамин D-связывающий белок; ECaC – эпителиальный кальциевый канал; FGF-23 – факторы роста фибробластов; PTH – паратироидный гормон; RANK – активатор рецептора NF-κB; RANKL – активатор рецептора лиганда NF-κB; RXR – рецептор ретиновой кислоты; TLR 2/1 – Toll-подобный рецептор 2/1; VDR – рецептор витамина D; витамин D – витамин D₂ или витамин D₃

Действие витамина D на развитие головного мозга включает влияние на клеточную пролиферацию, дифференциацию, передачу сигналов, опосредованных кальциевым током, нейротрофизм и нейрозащиту. Предполагается, что витамин D играет роль в нейротрансмиссии и синаптической пластичности, описана связь между витамином D и дофаминергической

нейротрансмиссией [4, 23, 24, 49]. В совокупности физиологические эффекты витамина D на функции головного мозга включают стимуляцию нейротрансмиссии, нейрогенез, синаптогенез, клиренс амилоида и предотвращение гибели нейронов. Поэтому неудивительно, что наблюдательные исследования документально подтвердили связь между более высокими концентрациями витамина D в сыворотке и более здоровыми когнитивными функциями [5].

Другая недавняя область научного интереса касается изучения роли однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *VDR*. Предварительные данные предполагают, что ОНВ в гене *VDR* могут играть роль в развитии рассеянного склероза, болезни Паркинсона (БП) и болезни Альцгеймера (БА) [52, 84], но ассоциативные генетические исследования противоречивы, а роль ОНВ гена *VDR* в этиологии психоневрологических расстройств, все еще остается недостаточно изученной.

Более 85% циркулирующих 25 (ОН) D и 1,25 (ОН) 2D, биоактивного метаболита витамина D, прочно связаны с DBP, который циркулирует в молярном избытке по отношению к его лигандам. Всего лишь 5% всего циркулирующего DBP связано с метаболитами витамина D. DBP может также связывать глобулярный актин (G-актин) с высокой аффинностью и связывать G-актин, высвобождаемый в кровотоке при повреждении ткани/клетки или некрозе, таким образом участвуя в системе актина организма [58]. Это своеобразное действие придает DBP жизненно важную роль, поскольку циркулирующая полимеризация свободного G-актина в длинные филаменты может инициировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), если не устраняется быстро. DBP участвует в регуляции хемотаксической активности комплемента 5a (C5a), а также в воспалительном каскаде в качестве предшественника фактора активации макрофагов (macrophage activation factor – MAF), который происходит от DBP посредством модификаций гликозилированных остатков [65]. «Гипотеза свободных гормонов» предполагает, что DBP работает как резервуар и система доставки свободных метаболитов витамина D в ткани-мишени на клеточном уровне [65]. Согласно этой гипотезе, на биологическую активность витамина D влияет его не связанная с белком концентрация в плазме. Гипотеза свободного гормона может существовать, даже если поглощение тканью вызвано механизмом, включающим один или несколько циркулирующих пулов гормонов, связанных с белками, а также гидроксильные метаболиты витамина D [79]. Тем не менее, идентифицированы эндоцитарные рецепторы, которые способны транспортировать комплексы DBP-витамина D внутри клеток-мишеней [3, 65] и считаются важными для почечного метаболизма витамина D. Механизмы DBP-зависимого транспорта также способствуют транспорту витамина D в ЦНС [78]. Учитывая многогранную активность DBP, изменение его циркулирующих уровней может по-разному влиять на патофизиологию, один из которых может подразумевать изменения биодоступности витамина D при психоневрологических расстройствах, включая БА [79].

Негеномные действия витамина D были обнаружены во многих системах, включая головной мозг [22]. Негеномные пути взаимодействуют с классическим геномным для трансактиваации *VDR* и проявления эффектов кальцитриола. Негеномная передача сигналов быстрая, не зависит от транскрипции и может косвенно влиять на транскрипцию посредством перекрестной связи с другим сигнальным путем. Данные свидетельствуют о том, что негеномное действие витамина D происходит на уровне плазматической мембраны и связано с неклассическим мембранно-ассоциированным рецептором и ассоциированным с кальцитриолом мембраной быстрым стероид-связывающим белком (1,25-MARRS) [66]. Кроме того, негеномное действие кальцитриола вызывает транслокацию ионов Ca^{++} через мембраны эритроцитов в кишечнике, а связывание кальцитриола с мембранным рецептором активирует сигнальные каскады, ведущие к увеличению внутриклеточного потока Ca^{++} через открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов [79]. Также имеются доказательства того, что 1,25 (ОН) 2D модулирует функции кальциевых каналов I-типа, и эти эффекты могут влиять на функции нейронов [21], такие как созревание нейронов на стадиях развития и/или нейропротекция в зрелом возрасте [17, 89].

Дефицит витамина D механически и клинически связан с неврологическими и психическими расстройствами [40, 51, 56, 57, 85]. Несмотря на то, что дефицит витамина D может выступать в качестве общего фактора риска [1, 40], следует иметь в виду, что происхождение этих нарушений часто бывает сложным и включает как генетические, так и экологические причины. Интересно, что данные на животных и людях предполагают, что дефицит витамина D может влиять на функционирование головного мозга у взрослых людей, что модулирует течение и обостряет врожденные нарушения ЦНС и/или препятствует восстановлению головного мозга после воздействия стрессоров [40, 79]. Предполагается, что 1,25 (ОН) 2D3 играет нейропротекторную роль, вызывая ремиелинизацию эндогенными клетками-предшественниками и стимуляцию клиренса бета-амилоида (A β) макрофагами пациентов с БА [88].

Методика

Проведен поиск в англоязычных (PubMed, Oxford Press, Springer, Clinical keys) и русскоязычных (E-Library, Cyberlelinka) базах данных с использованием ключевых слов: витамин D (vitamin D), метаболизм (metabolism), головной мозг (brain), биомаркер (biomarker), психоневрологические расстройства (psychoneurological disorders), деменция (dementia), болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease). Глубина поиска составила – 10 лет (2010–2020 гг.). Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес. Анализировались полнотекстовые публикации на русском и английском языках, включая оригинальные исследования, обзоры, клинические случаи. Несмотря на наш всесторонний поиск по этим часто используемым базам данных и поисковым терминам, нельзя исключать, что некоторые публикации могли быть пропущены.

Результаты исследования

В последние десятилетия накапливаются данные, указывающие на значительную связь между витамином D и БА [48, 54, 63, 69]. *In vitro* витамин D стимулирует макрофаги, которые увеличивают клиренс бляшек Аβ [59], снижает индуцированную амилоидом цитотоксичность и апоптоз в первичных кортикальных нейронах [29] и влияет на стимуляцию Аβ индуцированной синтазы оксида азота (iNOS), которая способствует модуляции воспалительного процесса, связанного с БА [28]. Полногеномные ассоциативные исследования фокусируются на изучении роли однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *VDR* в восприимчивости к позднему дебюту БА [37]. Снижение уровня матричной резоксирибонуклеиновой кислоты (мРНК) *VDR* было зарегистрировано в области гиппокампа при посмертном исследовании головного мозга пациентов с БА [83]. Изменения в генах *VDR* и *1,25-MARRS*, связанные с действием и метаболизмом витамина D, приводят к неэффективному использованию витамина D, делая нейроны уязвимыми для нейродегенерации [28, 29, 37, 39]. Найдены ассоциации между БА, ОНВ гена *VDR* и мегалином, что это подтверждает [16, 38]. Высказана гипотеза о том, что витамин D и его рецепторы *VDR* и *PDIA3* могут играть важную роль в пути процессинга Аβ в нейронах [36]. Носитель витамина D, белок DBP, также был идентифицирован на пониженных уровнях при профилировании белков плазмы у субъектов с легкими когнитивными нарушениями и у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [64]. Обнаружено, что DBP ингибирует агрегацию Аβ и предотвращает опосредованную им гибель нейронов в культивируемых клетках гиппокампа [61]. Как мономерный, так и олигомерный Аβ связываются с DBP дозозависимым образом. После добавления Аβ обработка DBP приводила к уменьшению потери синапсов в гиппокампе мышей и устраняла Аβ-индуцированный дефицит памяти [62].

Консорциум SUNLIGHT определил 4 ОНВ, значимые для всего генома для 25ОН D, что соответствует 2,44% дисперсии 25ОН D в CaMos. Все 4 ОНВ (rs2282679 в гене *GC*, rs12785878 в гене *DHCR7*, rs10741657 в гене *CYP2R1* и rs6013897 в гене *CYP24A1*) соответствуют генам метаболического пути витамина D (рис. 2).

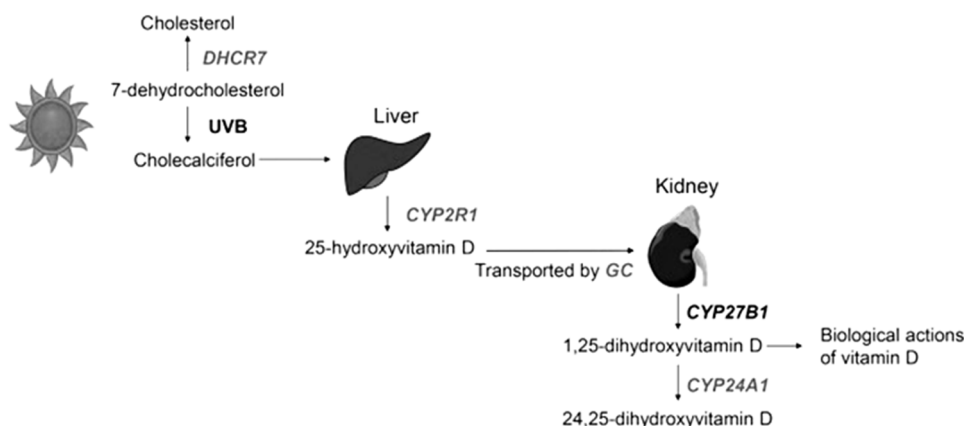


Рис. 2. Метаболический путь витамина D [60]: стрелками указан путь генных продуктов, с которыми были связаны исследуемые ОНВ; все 4 ОНВ расположены в генах, участвующих в синтезе, транспорте или метаболизме витамина D

Статистический анализ показал, что уменьшение на 1 стандартное отклонение логарифмически преобразованного 25ОН D увеличивало риск БА на 25% (отношение шансов 1,25, 95% доверительный интервал: 1,03-1,51, $p = 0,021$) [60].

Кроме того, анализ *in vitro* показал, что лечение витамином D подавляет выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин 6 (IL 6), предполагая его противовоспалительную роль при БА [53]. У мышей с дефицитом витамина D также показано, что определенные кальциевые каналы не регулируются, что приводит к увеличению уровня Ca^{2+} , а данные *in vitro* показали, что витамин D может подавлять эти кальциевые каналы [19]. Наконец, витамин D может частично предотвращать связанные с БА дефекты ацетилхолина, поскольку добавление витамина D крысам вызывало повышение активности холинацетилтрансферазы в нескольких областях мозга [80].

В совокупности, эти результаты предполагают, что нарушение транспорта витамина D присутствует даже на ранних стадиях БА, а именно до развития деменции. Можно предположить, что БА может быть следствием гормонального дисбаланса, при котором критическим гормоном является витамин D. Витамин D способствует нейропротекции при БА через регулирование фактора роста нервов и нейротрансмиттеров [19], увеличивая метаболизм А β [27, 45], оказывая противовоспалительное действие [13, 50] и способствуя гомеостазу кальция [19]. Эти новые данные свидетельствуют о том, что витамин D играет важную роль в качестве нейростероида при БА.

Эпидемиологические исследования выявили сильную корреляцию между дефицитом витамина D и нейродегенерацией, связанной с БА. У 70-90% пациентов с БА наблюдается дефицит витамина D, и пациенты с БА являются наиболее уязвимой группой для развития нейродегенеративного расстройства из-за аддитивного эффекта дефицита витамина D, наряду с фактором старения [6, 18, 27, 41]. Хотя статус витамина D является решающим, но неспецифическим фактором риска БА [7], Cui X. et al. (2015) предположили, что могут существовать определенные «критические окна», в течение которых дефицит витамина D может привести к наиболее пагубным последствиям для головного мозга. В эти периоды времени прием витамина D может стать наиболее полезным фактором предотвращения долгосрочного повреждения головного мозга [21]. Потенциальное терапевтическое окно, в течение которого витамин D может обеспечить преимущества для снижения риска или отсрочки дебюта БА, может возникнуть в период доклинических и умеренных когнитивных нарушений, когда уже происходят измеримые изменения в метаболизме глюкозы и накоплении А β [30].

Llewellyn D.J. et al. (2010) показали повышенный риск потери баллов по краткой шкале психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) через шесть лет у 175 пожилых людей с тяжелым дефицитом 25 (ОН) D (<10 нг/мл) по сравнению со 157 субъектами с достаточным количеством витамина D (>30 нг/мл) [53]. Slinin Y. et al. (2010) показали связь между более низким уровнем 25 (ОН) D и когнитивным снижением у пожилых людей (> 65 лет) в результате проспективного четырехлетнего исследования [77]. Мета-анализ Etgen T. et al. (2012 г.) свидетельствует о повышенном риске когнитивных нарушений у пациентов с дефицитом витамина D [31]. Valion C. et al. (2012 г.) сравнили средние баллы MMSE с уровнями 25 (ОН) D и показали более высокие средние баллы MMSE у пациентов с более высокими концентрациями 25 (ОН) D [15]. Проспективное исследование с включением 858 взрослых показало, что снижение когнитивных функций связано с более низкими концентрациями витамина D, если оно наблюдалось в течение шести лет [55]. Связь между низким содержанием витамина D и повышенным риском БА была подтверждена в других долгосрочных исследованиях [11], и более 50% опубликованных проспективных исследований показали повышенный риск когнитивных нарушений у участников после четырех-семи лет наблюдения, с более низким уровнем 25 (ОН) D по сравнению с участниками с более высоким уровнем 25 (ОН) D [7]. Параллельно, повышенная частота дефицита витамина D была зарегистрирована у пациентов с БА [6, 15], в то время как семилетнее последующее исследование Annweiler C. et al. (2012) обнаружили, что более высокое потребление витамина D с пищей было связано с более низким риском развития БА у пожилых женщин [11]. В совокупности, эти исследования показали, что низкий уровень витамина D представляет серьезный риск развития и прогрессирования БА. В тоже время, Olsson E. et al. (2017) не нашли никаких доказательств, подтверждающих, что исходная концентрация витамина D была независимым фактором риска деменции или когнитивных нарушений у взрослых мужчин. Однако, авторы не анализировали риск дефицита витамина D в сыворотке крови (<25 нмоль/л) в соответствии с рекомендациями Национальной академии медицины (NAM) в США [67].

Мета-анализ исследований, сравнивающих пациентов с деменцией и без нее, проведенный Zhao Y. et al. (2013 г.) показал, что у пациентов с БА низкий уровень витамина D [90]. Точно так же мета-

анализ перекрестных исследований выявил, что низкие концентрации витамина D в сыворотке крови связаны с распространенностью БА [10, 15].

Концентрации витамина D в сыворотке независимо увеличивают частоту БА, или эта корреляция искажается преобладающими модифицируемыми факторами риска в популяции при первичной профилактике БА, продемонстрировано в мета-анализе Jayedi A. et al. (2019) [46]: высокий уровень витамина D в сыворотке крови был связан с низким риском БА, но обнаружены недостаточные доказательства в мета-анализе подгруппы с поправкой на исходные сердечно-сосудистые заболевания и рак (да против нет), с поправкой на физическую активность (да против нет), с поправкой на уровень холестерина в сыворотке (да против нет) и поправка на алкоголь (да и нет).

В мета-анализ, проведенный Yang K. et al. (2019), были включены 6 проспективных когортных исследований с 1607 случаями БА и 21692 здоровыми людьми. В 4 когортных исследованиях с информацией о концентрациях витамина D в сыворотке <25 и от 25 до 50 нмоль/л суммарная оценка случайных эффектов не показала увеличения риска БА после поправки на установленные факторы риска, в то время как в трех когортных исследованиях сообщалось об отношении риска как случайном для БА снижении концентрации витамина D в сыворотке, при этом суммарная оценка случайных эффектов не показала повышенного риска БА после корректировки на установленные факторы риска. Диета, обогащенная витамином D3, способствовала уменьшению количества амилоидных бляшек и воспалением в мозге мышей AβPP [88].

Интервенционные исследования с использованием витамина D в сочетании с противодементными лекарственными средствами, применяемыми при БА, показали обнадеживающие результаты. Шестимесячное исследование Annweiler C. et al. (2012) показало, что комбинация мемантина и витамина D вызвала лучший эффект, чем мемантин или витамин D по отдельности, в замедлении темпов когнитивного снижения у пациентов с БА, протестированных с помощью MMSE [9]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AD-IDEA (2011-2016) [8] дополнительно изучалось влияние этой комбинированной терапии. Комбинированное введение витамина D и докозагексаеновой кислоты (docosahexaenoic acid – ДНА) может усилить прямые эффекты и иммунную защиту нейронов от амилоидоза и других нейродегенеративных поражений головного мозга [34]. Поскольку витамин D нацелен на различные патологические процессы деменций альцгеймеровского типа, он может, таким образом, повысить эффективность стандартных методов лечения деменции или улучшить, по крайней мере, частично устойчивость к этим методам лечения [79].

Обсуждение результатов исследования

БА является наиболее частой причиной деменции, и до 75% всех случаев деменции связаны с БА [73] Ожидается, что к 2050 г. средняя продолжительность жизни увеличится еще на 10 лет, но ответов на все поставленные вопросы относительно лечения БА пока не найдено [86]. Хотя патофизиологическая этиология БА до конца не изучена, предполагают различные механизмы нейродегенерации, включая отложение амилоидных бляшек, воспалительные процессы, нейрофибрилярную дегенерацию, глутаматергическую эксайтотоксичность, чрезмерный приток внутринейронального кальция и окислительный стресс. Накопление дисфункциональных белков, таких как Аβ и производные тау-белка в головном мозге, с последующим окислительным повреждением и воспалением, приводящим к нарушению энергетического обмена, локализованной синаптической недостаточности и потере нейронов, считаются патогенными признаками БА [74].

Поскольку население продолжает быстро стареть, очень важно определить поддающиеся изменению факторы риска БА в отношении образа жизни и диеты. В дополнение к потенциально изменяемым факторам риска БА, таким как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и курение, была предложена потенциальная прогностическая роль дефицита витамина D [81]. Считается, что витамин D имеет решающее значение для поддержания когнитивной функции в пожилом возрасте [70]. Рецепторы витамина D присутствуют в областях головного мозга, ответственных за развитие памяти и когнитивные функции, а также могут участвовать в удалении амилоидных бляшек [12, 29].

Предполагается, что витамин D оказывает свое действие через различные нервные пути [33, 75]. Хотя точные механизмы неясны, данные свидетельствуют о том, что витамин D может защищать от когнитивной дисфункции через свое влияние на нейрозащиту, нейротрансмиссию, синаптическую пластичность, иммунную модуляцию, нейрональную регуляцию кальция и

усиление нервной проводимости с вторичным защитным действием на сосудистую систему и модуляцией сосудистых факторов риска [20, 35, 86].

Однако в настоящее время не достигнуто глобального консенсуса о пороговых значениях дефицита витамина D и оптимальном уровне витамина D для психического здоровья [76, 82]. Разумное пребывание на солнце отчасти покрывает потребности организма человека в витамине D [41]. Взрослый человек в купальном костюме, получивший 1 минимальную эритемную дозу (легкая розоватость кожи через 24 часа после воздействия), эндогенно вырабатывает витамин D эквивалентно пероральному приему приблизительно 20000 МЕ (500 мкг) витамина D2. Таким образом, воздействие 0,5 минимальной эритемной дозы на руки и ноги эквивалентно приему внутрь примерно 3000 МЕ витамина D3 [41]. Очень немногие продукты естественным образом содержат витамин D. Примеры продуктов с достаточными запасами витамина D включают выловленный в дикой природе лосось и грибы, подвергшиеся воздействию УФ-излучения. Продукты, обогащенные витамином D, обычно содержат 100 МЕ на порцию [62]. Рекомендуемая суточная норма витамина D и допустимый верхний предел различаются, но у большинства населения, необходимо более высокое потребление витамина D (1000-2000 МЕ) для достижения и поддержания уровня 25 (ОН) D выше 30 нг/мл [42]. Витамин D можно вводить ежедневно, еженедельно, ежемесячно или каждые 4 месяца для поддержания адекватной концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови. Эффективная стратегия лечения дефицита (ниже 15 нг/мл) витамина D у взрослых – давать им 50000 МЕ витамина D2 один раз в неделю в течение 6 и 8 недель соответственно [25], но в настоящее время не изучен риск развития нежелательных реакций такой интервенционной стратегии у пациентов с БА, получающих противодementia препараты со сходным путем метаболизма и экскреции. Долгосрочные рандомизированные клинические испытания добавок витамина D в больших популяциях взрослых людей среднего возраста из разных стран необходимы для изучения коэффициента конверсии в легкие когнитивные нарушения или исход БА, при этом остается наиболее очевидный вопрос, снизит ли оптимизация статуса витамина D риск БА или терапевтический эффект после начала заболевания [79].

Заключение

Витамин D как один из нейростероидов играет важную роль в нутритивной стратегии профилактики развития БА и снижении темпов ее прогрессирования у пожилых людей. Механизмы протективного эффекта витамина D при нейродегенеративных заболеваниях продолжают активно изучаться. Необходимы долгосрочные рандомизированные клинические испытания добавок витамина D в больших популяциях взрослых с высоким риском нейродегенерации, включая семейные и спорадические случаи БА.

Литература (references)

1. Евсева Г.П., Цех О.Ю., Токарева Н.С. и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков Приамурья // Здоровая семья – 21 век. – 2014. – №4. – С. 23-35. [Evseeva G.P., Ceh O.Ju., Tokareva N.S. i dr. *Zdorovaja sem'ja – 21 vek*. Healthy family – 21st century – 2014. – N4. – P. 23-35. (in Russian)]
2. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М. и др. Витамин D - новый взгляд на роль в организме: учебное пособие. – М.: ФГБОУ ДПО РМАПО, 2014. – 104 с. [Zaharova I.N., Borovik T.Je., Tvorogova T.M. i dr. *Vitamin D - novyj vzgljad na rol' v organizme: uchebnoe posobie*. Vitamin D - A New Look at Role in the Body: A Study Guide. – Moscow: FGBOU DPO RMAPO, 2014. – 104 p. (in Russian)]
3. Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П. и др. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т.40, №5. – С. 24-37. [Novotnyj D.A., Zhukova N.G., Shperling L.P. i dr. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. Siberian Scientific Medical Journal. – 2020. – V.40, N5. – P. 24-37. (in Russian)]
4. Щербак А.С., Ткач В.В., Ткач А.В. Влияние дефицита витамина D на течение нейродегенеративных заболеваний // Modern Science. – 2021. – Т.1, №2. – С. 250-254. [Shherbakova A.S., Tkach V.V., Tkach A.V. *Modern Science*. Modern Science. – 2021. – V.1, N2. – P. 250-254. (in Russian)]
5. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2016. – V.1367, N1. – P. 57-63.
6. Annweiler C., Beauchet O. Vitamin D-dementia: randomized clinical trials should be the next step // Neuroepidemiology. – 2011. – V.37, N3-4. – P. 249-258.

7. Annweiler C., Dursun E., Féron F. et al. Vitamin D and cognition in older adults: updated international recommendations // *Journal of Internal Medicine*. – 2015. – V.277, N1. – P. 45-57.
8. Annweiler C., Fantino B., Parot-Schinkel E. et al. Alzheimer's disease-input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. – 2011. – V.12. – P. 230.
9. Annweiler C., Herrmann F.R., Fantino B. et al. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study // *Cognitive and Behavioral Neurology*. – 2012. – V.25, N3. – P. 121-127.
10. Annweiler C., Montero-Odasso M., Llewellyn D.J. et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2013. – V.37, N1. – P. 147-171.
11. Annweiler C., Rolland .Y, Schott A.M. et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up // *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2012. – V.67, N11. – P. 1205-1211.
12. Annweiler C., Schott A.M., Berrut G. et al. Vitamin D and ageing: neurological issues // *Neuropsychobiology*. – 2010. – V.62, N3. – P. 139-50.
13. Baeke F., Takiishi T., Korf H. et al. Vitamin D: modulator of the immune system // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2010. – V.10, N4. – P. 482-496.
14. Balden R., Selvamani A., Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats // *Endocrinology*. – 2012. – V.153, – N5. – P. 2420-2435.
15. Balion C., Griffith L.E., Strifler L. et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis // *Neurology*. – 2012. – V.79, N13. – P. 1397-1405.
16. Beydoun M.A., Ding E.L., Beydoun H.A. et al. Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – V.95, N1. – P.163-178.
17. Bigos K.L., Mattay V.S., Callicott J.H. et al. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness // *Archives of General Psychiatry*. – 2010. – V.67, N9. – P. 939-945.
18. Bischoff-Ferrari H.A. "Vitamin D - why does it matter?" - defining vitamin D deficiency and its prevalence // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2012. – V.243. – P. 3-6.
19. Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons // *Neuroscience Letters*. – 2003. – V.343, N2. – P. 139-143.
20. Buell J.S., Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline? // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2008. – V.29, N6. – P. 415-422.
21. Cui X., Gooch H., Groves N.J. et al. Vitamin D and the brain: key questions for future research // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2015. – V.148. – P. 305-309.
22. Cui X., Gooch H., Petty A. et al. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – V.453. – P. 131-143.
23. Cui X., Pelekanos M., Burne T.H. et al. Maternal vitamin D deficiency alters the expression of genes involved in dopamine specification in the developing rat mesencephalon // *Neuroscience Letters*. – 2010. – V.486, N3. – P. 220-223.
24. Cui X., Pelekanos M., Liu P.Y. et al. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantianigra and its ontogenesis in rat midbrain // *Neuroscience*. – 2013. – V.236. – P. 77-87.
25. Demetriou E.T., Trivison T.G., Holick M.F. Treatment with 50,000 IU vitamin D₂ every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D₃, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting // *Endocrine Practice*. – 2012. – V.18, 3. – P. 399-402.
26. Di Somma C., Scarano E., Barrea L. et al. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – V.18, N11. – P. 2482.
27. Durk M.R., Han K., Chow E.C. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – V.34, N21. – P. 7091-7101.
28. Dursun E., Gezen-Ak D., Yilmazer S. A new mechanism for amyloid- β induction of iNOS: vitamin D-VDR pathway disruption // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2013. – V.36, N3. – P. 459-474.
29. Dursun E., Gezen-Ak D., Yilmazer S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2011. – V.23, N2. – P. 207-219.
30. Etgen T., Sander D., Bickel H. et al. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors // *DeutschesÄrztblatt International*. – 2011. – V.108, N44. – P. 743-750.
31. Etgen T., Sander D., Bickel H. et al. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2012. – V.33, N5. – P. 297-305.

32. Eyles D.W., Smith S., Kinobe R. et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2005. – V.29, N1. – P. 21-30.
33. Fernandes de Abreu D.A., Eyles D., Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – V.34, N1. – P. 265-277.
34. Fiala M., Mizwicki M.T. Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D3 and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease patients // *Functional Foods Health Disease*. – 2011. – V.1. – P. 545–554.
35. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – V.13, – N3. – P. 100-105.
36. Gezen-Ak D., Atasoy I.L., Candaş E. et al. Vitamin D receptor regulates amyloid beta 1-42 production with protein disulfide isomerase A3 // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2017. – V.8, N10. – P. 2335-2346.
37. Gezen-Ak D., Dursun E., Bilgiç B. et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2012. – V.228, N3. – P. 189-196.
38. Gezen-Ak D., Dursun E., Ertan T. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – V.212, N3. – P. 275-282.
39. Gezen-Ak D., Dursun E., Yilmazer S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement // *Neurological Sciences*. – 2013. – V.34, N8. – P. 1453-1458.
40. Groves N.J., McGrath J.J., Burne T.H. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain // *Annual Review of Nutrition*. – 2014. – V.34. – P. 117-141
41. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – V.357, N3. – P. 266-281.
42. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – V.96, N7. – P. 1911-1930.
43. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* – 2012. – V.15, N6. – P. 567-579.
44. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: A global perspective // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2013. – V.88, N7. – P. 720-755.
45. Ito S., Ohtsuki S., Nezu Y. et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2011. – V.8. – P. 20.
46. Jayedi A., Rashidy-Pour A., Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response // *Nutritional Neuroscience*. – 2019. – V.22, N11. – P. 750-759.
47. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2007. – V.10, N1. – P. 12-19.
48. Keeney J.T., Butterfield D.A. Vitamin D deficiency and Alzheimer disease: Common links // *Neurobiology of Disease*. – 2015. – V.84. – P. 84-98.
49. Kesby J.P., Cui X., O'Loan J. et al. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats // *Psychopharmacology*. – 2010. – V.208, N1. – P. 159-168.
50. Krishnan A.V., Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment // *Endocrine Related Cancer*. – 2010. – V.17, N1. – P. 19-38.
51. Landel V., Annweiler C., Millet P. et al. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tail // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2016. – V.53, N2. – P. 419-44.
52. Lee Y.H., Kim J.H., Song G.G. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neurological Sciences*. – 2014. – V.35, N12. – P. 1947-1953.
53. Lefebvre d'Hellencourt C., Montero-Menei C.N., Bernard R. et al. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line // *Journal of Neuroscience Research*. – 2003. – V.71, N4. – P. 575-582.
54. Littlejohns T.J., Henley W.E., Lang I.A. et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease // *Neurology Journal*. – 2014. – V.83, N10. – P. 920-928.
55. Llewellyn D.J., Lang I.A., Langa K.M. et al. Muniz-Terrera G., Phillips C.L., Cherubini A., Ferrucci L., Melzer D. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons // *Archives of Internal Medicine*. – 2010. – V.170, N13. – P. 1135-1141.
56. Luque-Córdoba D., Luque de Castro M.D. Metabolomics: A potential way to know the role of vitamin D on multiple sclerosis // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2017. – V.136. – P. 22-31.
57. McGrath J.J., Eyles D.W., Pedersen C.B. et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – V.67, N9. – P. 889-894.

58. Meier U., Gressner O., Lammert F. et al. Gc-globulin: roles in response to injury // *Clinical Chemistry*. – 2006. – V.52, N7. – P. 1247-1253.
59. Mizwicki M.T., Menegaz D., Zhang J. et al. Genomic and nongenomic signaling induced by $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D3 promotes the recovery of amyloid- β phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2012. – V.29, N1. – P. 51-62.
60. Mokry L.E., Ross S., Morris J.A. et al. Genetically decreased vitamin D and risk of Alzheimer disease // *Neurology*. – 2016. – V.87, N24. – P. 2567-2574.
61. Moon M., Song H., Hong H.J. et al. Vitamin D-binding protein interacts with A β and suppresses A β -mediated pathology // *Cell Death and Differentiation*. – 2013. – V.20, N4. – P. 630-638.
62. Moore C., Murphy M.M., Keast D.R. et al. Vitamin D intake in the United States // *Journal of the American Dietetic Association*. – 2004. – V.104, N6. – P. 980-983.
63. Moretti R., Caruso P., Dal Ben M. et al. Vitamin D, Homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2017. – V.9. – P. 169.
64. Muenchhoff J., Poljak A., Song F. et al. Plasma protein profiling of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease across two independent cohorts // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – V.43, N4. – P. 1355-1373.
65. Nagasawa H., Uto Y., Sasaki H. et al. Gc protein (vitamin D-binding protein): Gc genotyping and GcMAF precursor activity // *Anticancer Research*. – 2005. – V.25, N6A. – P. 3689-3695.
66. Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor // *Endocrinology*. – 2006. – V.147, N12. – P. 5542-5548.
67. Olsson E., Byberg L., Karlström B. et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – V.105, N4. – P. 936-943.
68. Pannu P.K., Calton E.K., Soares M.J. Calcium and vitamin D in obesity and related chronic disease // *Advances in Food and Nutrition Research*. – 2016. – V.77. – P. 57-100.
69. Patel P., Shah J. Role of Vitamin D in amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target? // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2017. – V.85. – P. 36-42.
70. Pérez-López F.R., Chedraui P., Fernández-Alonso A.M. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism // *Maturitas*. – 2011. – V.69, N1. – P. 27-36.
71. Perlea M., Salzberg S.L. Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes // *Genome Biology*. – 2010. – V.11, N5. – P. 206.
72. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution // *Genome Research*. – 2010. – V.20, N10. – P. 1352-1360.
73. Qiu C., Kivipelto M., von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2009. – V.11, N2. – P. 111-128.
74. Querfurth H.W., LaFerla F.M. Alzheimer's disease // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362, N4. – P. 329-344.
75. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution // *Genome Research*. – 2010. – V.20, N10. – P. 1352-1360.
76. Ross A.C., Manson J.E., Abrams S.A. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2011. – V.96, N1. – P. 53-58.
77. Slinin Y., Paudel M.L., Taylor B.C. et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men // *Neurology*. – 2010. – V.74, N1. – P. 33-41.
78. Smolders J., Moen S.M., Damoiseaux J. et al. Vitamin D in the healthy and inflamed central nervous system: access and function // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2011. – V.311, N1-2. – P. 37-43.
79. Somma C.D., Scarano E., Barrea L. et al. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – V.18, N11. – P. 2482.
80. Sonnenberg J., Luine V.N., Krey L.C. et al. $1,25$ -Dihydroxyvitamin D3 treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei // *Endocrinology*. – 1986. – V.118, N4. – P. 1433-1439.
81. Sosa-Ortiz A.L., Acosta-Castillo I., Prince M.J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease // *Archives of Medical Research*. – 2012. – V.43, N8. – P. 600-608.
82. Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe // *Nutrition Bulletin*. – 2014. – V.39, N4. – P. 322-350.
83. Sutherland M.K., Somerville M.J., Yoong L.K. et al. Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels // *Molecular Brain Research*. – 1992. – V.13, N3. – P. 239-250.
84. Tizaoui K., Kaabachi W., Hamzaoui A. et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies // *Cellular Immunology*. – 2015. – V.12, N2. – P. 243-52.

85. Vinkhuysen A.A.E., Eyles D.W., Burne T.H.J. et al. Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study // *Journal of Molecular Psychiatry*. – 2018. – V.23, N2. – P. 240-246.
86. Winblad B., Amouyel P., Andrieu S. et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society // *Lancet Neurology*. – 2016. – V.15, N5. – P. 455-532.
87. Yang K., Chen J., Xiaoguang Li X., Zhou Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease. A meta-analysis of prospective cohort studies // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N35. – P. 16804.
88. Yu J., Gattoni-Celli M., Zhu H. et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AβPP transgenic mice // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – V.25, N2. – P. 295-307.
89. Zanatta L., Goulart P.B., Gonçalves R. et al. 1α,25-dihydroxyvitamin D(3) mechanism of action: modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – V.1823, N10. – P. 1708-1719.
90. Zhao Y., Sun Y., Ji H.F. et al. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis // *Nutrition*. – 2013. – V.29, N6. – P. 828-832.

Информация об авторах

Шнайдер Наталья Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, ведущий научный сотрудник Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: nataliashnyder@gmail.com

Донцева Евгения Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. E-mail: doncevaevgenia@gmail.com

Насырова Регина Фаритовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.