
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

НЕЙРОСТЕРОИДНЫЙ ГОРМОН ВИТАМИН Д: СОВРЕМЕННЫЕ
ГОРИЗОНТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2024 г. А. С. Лебедев^{1,2,3}, А. Д. Шевляков², Н. П. Ильин^{1,3}, Д. С. Галстян^{1,3},
К. В. Апухтин², Н. И. Голушко³, А. В. Калуев^{1,2,3,*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

²Направление «Нейробиология», Научный центр генетики и наук о жизни,
Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория Сириус, Россия

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: avkalueff@gmail.com

Поступила в редакцию 16.08.2024 г.

После доработки 03.10.2024 г.

Принята к публикации 04.10.2024 г.

Секостероидный гормон витамин Д является важнейшим витамином в организме, регулирующим метаболизм кальция и функционирование костно-мышечной, иммунной и сердечно-сосудистой систем. Витамин Д и его рецепторы также участвуют в регуляции многих процессов в нервной системе, позволяя считать его классическим нейростероидным гормоном. Недостаточность витамина Д ассоциирована с целым рядом заболеваний мозга, многие симптомы которых ослабляются при его введении. В работе рассмотрены клинические и доклинические данные последних лет о роли витамина Д и его рецепторов в функционировании мозга, а также новые перспективы исследований в данной области. Более полное понимание нейробиологии данного нейростероида и механизмов его действия может способствовать созданию новых подходов к лечению и профилактике расстройств мозга, связанных с нарушениями в системе витамина Д.

Ключевые слова: витамин Д, нервная система, биомедицина, патологии, традиционные и экспериментальные модели

DOI: 10.31857/S0869813924110018, EDN: VGMTAY

ВВЕДЕНИЕ

Секостероид витамин Д (кальциферол, рис. 1) является важным витамином в организме [1–4], регулирующим клеточную пролиферацию, уровень кальция и фосфора [5–7], а также работу костно-мышечной, иммунной [8–11], сердечно-сосудистой [12] и нервной систем [13–15]. За последние десятилетия отмечается растущий интерес к физиологической роли витамина Д в организме (рис. 2). Витамин Д синтезируется в коже из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей [16], и основной механизм его действия заключается в связывании активной формы (кальцитриола) данного гормона с ядерным рецептором витамина Д (VDR) и индукции экспрессии

более 1000 генов-мишеней [18, 19, 20–22]. Ген *VDR* высококонсервативен среди позвоночных [23] и широко экспрессируется в тканях человека и животных, в том числе практически во всех отделах мозга (рис. 3). Описаны также и быстрые (негеномные) эффекты витамина Д на мембранные рецепторы mVDR (см. рис. 3) [24, 25], молекулярная идентичность и механизмы сигнальных путей которых на сегодня остаются малоизученными [26–29].

За последние десятилетия накоплены обширные сведения о позитивных клинических эффектах витамина Д в мозге [30–33] (см. рис. 2) и рисках развития мозговых нарушений при дефиците витамина Д и генетических мутациях *VDR* [34–38] (табл. 1 и 2). Доклинические данные (см. табл. 3) также говорят о важности сигналинга витамина Д и *VDR* в мозге [3, 39, 40]. Несмотря на растущий интерес к роли витамина Д в мозге, многие аспекты его нейробиологии остаются малоизученными. В работе приведены сов-

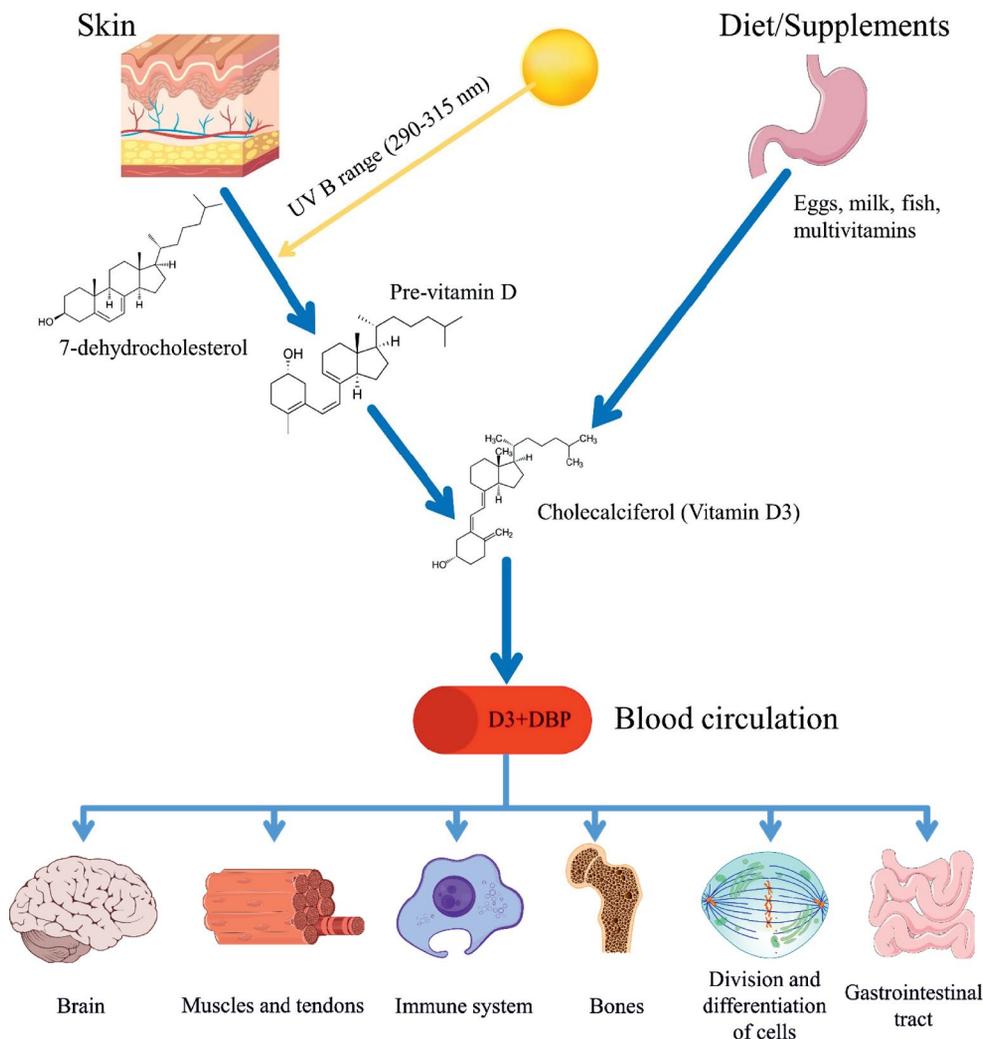


Рис. 1. Схема синтеза и биологического действия витамина Д. DBP – витамин Д-связывающий белок. Метаболизм витамина Д происходит путем дальнейшего гидроксирования с последующим выводом из организма с желчью [17].

ременные клинические данные и результаты доклинических исследований об эффектах витамина Д в мозге за последние 10 лет, позволяющие расширить представления о его роли в центральной нервной системе (ЦНС), а также обсуждаются направления перспективных исследований в данной области.

Таблица 1. Неврологические и психические заболевания, ассоциированные с витамином Д

Неврологические заболевания	Психические заболевания
Болезнь Паркинсона [40] Болезнь Альцгеймера (БА) [41] Рассеянный склероз [42] Болезнь Девика [43]	Депрессия [33] Тревожные расстройства [44] Биполярное расстройство [45] Шизофрения [32] Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [46] Аутизм [47] Эпилепсия [48]

Таблица 2. Неврологические и психические заболевания, ассоциированные с полиморфизмами гена ядерного рецептора витамина Д (VDR)

Неврологические заболевания	Психические заболевания и полиморфизмы
Болезнь Паркинсона (<i>BsmI, ApaI, FokI</i>) [37, 40]	Депрессия (<i>FokI, BsmI, ApaI, TaqI</i>) [49]
Болезнь Альцгеймера, БА (<i>Cdx-2, FokI, BsmI, ApaI, TaqI</i>) [50]	Шизофрения (<i>rs10741657 AA, rs10877012 TT, rs6013897 AA</i>) [51]
Рассеянный склероз (<i>ApaI, BsmI, FokI, TaqI</i>) [52]	Аутизм (<i>Cdx-2, FokI, BsmI, TaqI</i>) [53]

Таблица 3. Подходы к изучению витамина Д с использованием животных моделей

Модель	Физиологические эффекты
Рацион без витамина Д [55, 56] (грызуны)	Снижение уровня кальцидиола и кальцитриола в крови, изменения в анатомии высших отделов головного мозга, гиперлокомция, повышенная исследовательская активность, снижение способности к обучению, уменьшение размеров боковых желудочков
Введение парикальцитиола* [55] (грызуны)	Снижение уровня кальцидиола и кальцитриола в крови
Нокаут по гену VDR [39, 57] (мыши)	Нарушения преимпульсного торможения, тревожность, снижение активности в открытом поле и У-образном лабиринте, моторные дисфункции
Рацион без витамина Д [5] (рыбы зебрариано, <i>Danio rerio</i>)	Сниженное плавание рыб у поверхности (тревожно-подобное поведение), гиполокомция
Введение различных доз и форм витамина Д (мальки зебрариано) [58]	Изменение активности мальков зебрариано в зависимости от освещенности аквариума

*Препарат, используемый для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, связанного с хронической почечной недостаточностью, является аналогом кальциферола.

На фоне связи многих заболеваний мозга с гиповитаминозом Д [59–61] при терапии витамином Д снижается риск трех наиболее распространенных расстройств ЦНС – тревожности [44], депрессии [62] и деменции [63]. Генетические вариации гена VDR связаны с болезнями Альцгеймера (БА) [35] и Паркинсона [37] и когнитивными нарушениями [36], а также с депрессией и аутизмом (см. табл. 2). Считается, что эффекты витамина Д могут быть опосредованы защитой нейронов от окислительного стресса и нейровоспаления [8], в т.ч. действием данного гормона как антиоксиданта, снижающего риск развития нейродегенеративных заболеваний [33, 60, 65]. Витамин Д также способствует синтезу нейротрофических факторов (фактора роста нервов NGF и мозгового нейротрофического фактора BDNF) [66–68], регулирует уровень кальция и фосфора в мозге [69, 70] и защищает миелиновую оболочку нервных волокон, тогда как его дефицит приводит к деструкции миелина и развитию рассеянного склероза [42] и болезни Девика [43]. Помимо нейронов, витамин Д влияет на глию, снижая провоспалительный M1-фенотип микроглии [21]. Активированные астроциты демонстрируют высокую экспрессию генов VDR и цитохрома Cyp27B1 (фермента синтеза

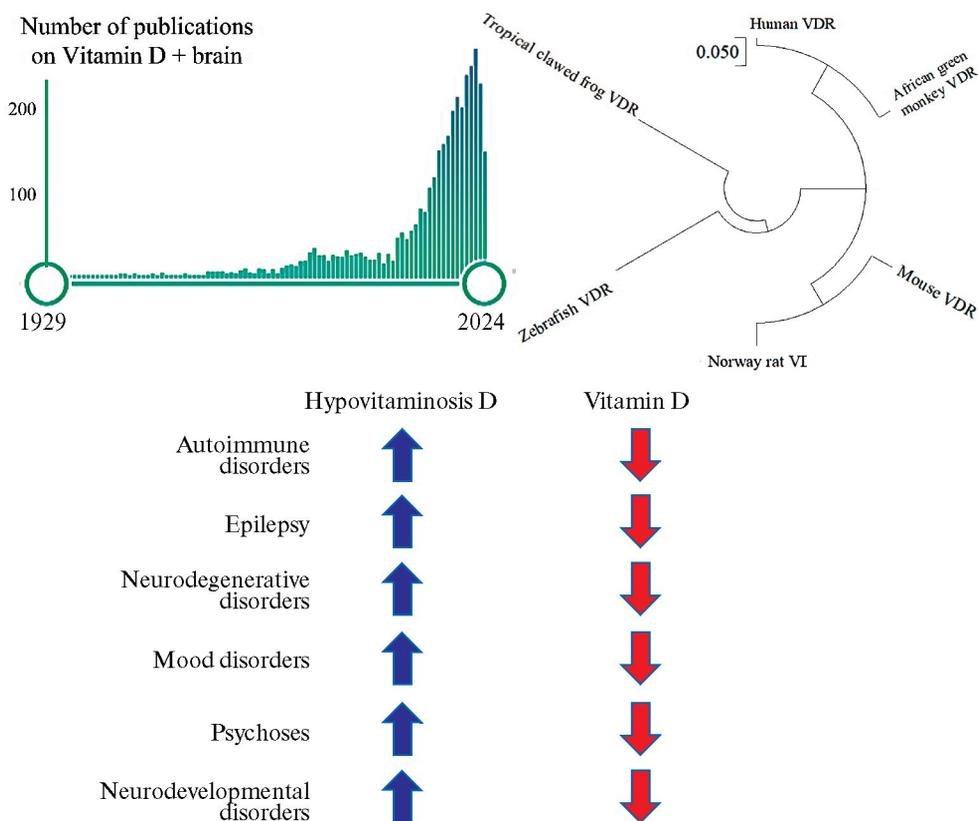


Рис. 2. Актуальность исследований витамина Д в ЦНС (показан рост числа публикаций по витамину Д и мозгу в базе данных Pubmed, www.Pubmed.gov, на август 2024 г.). Слева проиллюстрирована общая консервативность генов VDR человека, приматов, грызунов, амфибий и рыб зебранию (*Danio rerio*), проанализированная по нуклеотидным последовательностям в CDS в формате FASTA по базе данных Ensembl (www.ensembl.org/index.html, август 2024 г.) в виде филогенетического дерева, созданного в программе MEGA 11. Внизу представлены группы болезней ЦНС, на которые оказывает влияние гиповитаминоз Д и терапия витамином Д (см. также детали в табл. 1 и тексте).

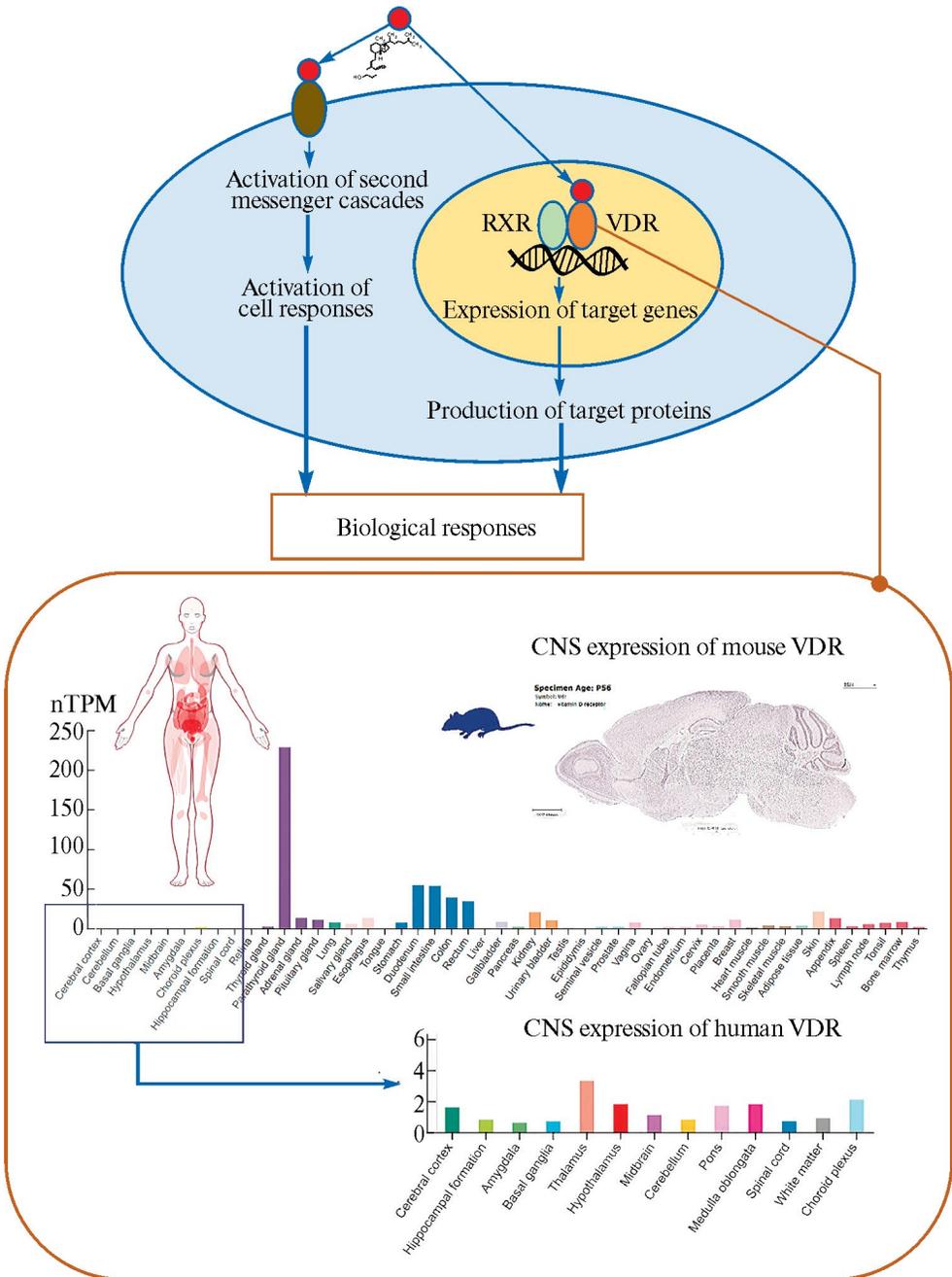


Рис. 3. Действие витамина Д на его специфические ядерные (VDR) и мембранные (mVDR) рецепторы. Внизу суммировано распределение VDR в различных тканях и в разных отделах мозга человека (по данным Атласа белков человека, www.proteinatlas.org/ENSG00000111424-VDR/, август 2024 г.) и в мозге мыши (по данным Атласа мозга Аллена, www.mouse.brain-map.org/experiment/show/100144119, август 2024 г.). RXR – ретиноидный рецептор (образует гетеродимер с VDR в ядре при связывании витамина Д).

витамина Д) [71], а сам гормон снижает в них уровень провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли TNF- α и интерлейкина IL-1 β), и Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [71]. Обладая всеми признаками классического нейростероидного гормона [72–76], витамин Д также взаимодействует с другими стероидами [30]. Например, лечебное воздействие прогестерона при нейротравме проявляется лишь при адекватном уровне витамина Д клинически, а в модели нейротравмы на животных отмечено снижение нейровоспаления (уменьшение числа поврежденных нейронов и активности астроцитов) при сочетанном воздействии двух данных стероидов [77].

БОЛЕЗНИ МОЗГА, СВЯЗАННЫЕ С ВИТАМИНОМ Д

Хорошо известно, что недостаток витамина Д приводит к рискам возникновения БА [78] – тяжелого нейродегенеративного заболевания, вызванного агрегацией бета-амилоида и появлением нейрофибриллярных клубков на фоне астро- и микроглиоза [79], которое является наиболее частой причиной деменции [80, 81]. Показана прямая взаимосвязь между витамином Д и БА, поскольку как пациенты, так и мыши линий APP и PS1 (генетические модели БА) демонстрируют пониженный уровень кальциферола в крови [82]. У грызунов хронический гиповитаминоз Д приводит к старению нейронов, нейродегенерации и накоплению бета-амилоида в мозге [40, 83]. БА также связана с геном VDR, генетическая вариация которого вдвое увеличивает ее риск [84] и связанных с ней когнитивных нарушений [41]. Помимо БА, витамин Д положительно влияет на когнитивные функции в целом. Например, повышенный уровень кальциферола в крови коррелирует с уменьшением риска деменции [46], а дефицит витамина Д – с ухудшением нейропсихологических функций [85], особенно у пожилых пациентов [86].

Депрессия является еще одним серьезным и распространенным заболеванием мозга [87], проявляясь в виде снижения настроения, внимания и общей активности [88, 89]. Позитивный эффект на настроение от принятия витамина Д или терапии солнечными лучами, а также сезонный характер депрессии хорошо известны, однако их связь с витамином Д не до конца понятна. Один из таких механизмов действия витамина Д может быть связан с гиппокампом [90], структура которого нарушена у пациентов с хронической депрессией [59, 91] и который богат VDR [92], тогда как дефицит витамина Д у грызунов в процессе развития провоцирует его атрофию [59, 93]. Дефицит моноаминов в мозге также связан с патогенезом депрессии [94] при гиповитаминозе Д, снижающем синтез дофамина и серотонина [59]. VDR экспрессируется в дофаминергических нейронах гиппокампа, черной субстанции и префронтальной коре, играющих роль в депрессии, а экспрессия VDR в черной субстанции у грызунов может замедлить дифференциацию дофаминергических нейронов и вызвать поведенческий дефицит при гиповитаминозе Д [95]. Биполярное расстройство – еще одно нарушение настроения (с резкими изменениями от депрессии до мании), связь которого с витамином Д изучена недостаточно [21]. Например, пациенты с биполярным расстройством не отличаются по уровню кальциферола и 24,25-дигидроксивитамина Д от контроля [45] или группы с другими психическими заболеваниями [96], но в большинстве исследований обнаруживают уровень витамина Д ниже нормы [97].

Тревожные расстройства наиболее часто распространены в мире и проявляются беспокойством и напряжением [98] на фоне нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, выброса глюкокортикоидов и баланса тормозной и возбуждающей нейротрансмиссии [99]. Показана отрицательная корреляция уровня витамина Д и тревожных расстройств, в то время как регулярный его прием способствует снижению данных заболеваний [44] (см. также повышенную тревожность у мышей-мутантов по гену VDR (см. табл. 3) и нарушения ГГН оси у грызунов на фоне гипервитаминоза Д [44]).

Рассеянный склероз представляет собой неврологическое заболевание [100], симптомы которого (спастичность, усталость и боль) вызваны неселективным аутоим-

мунным поражением мозга [101, 102]. Дефицит витамина Д [103] и полиморфизмы *ApaI*, *TaqI* и *BsmI VDR* [104] ассоциируются с риском развития данного заболевания, а вариант *FokI* – с более высокими уровнями витамина Д как в контроле, так и у больных рассеянным склерозом [105] (см. табл. 2). У пациентов с другим аутоиммунным расстройством – болезнью Девика – также снижен уровень кальциферола [43], однако неясно, является ли он причиной или следствием данной патологии [43].

Аутизм представляет собой тяжелое психическое расстройство, характеризующееся дефицитом социального поведения, стереотипиями, когнитивными нарушениями [106] и гипо- или гиперчувствительностью [106]. У детей и подростков с аутизмом уровень витамина Д ниже, чем у здоровых сверстников [47, 107], у детей матерей с низким уровнем этого витамина чаще диагностируют аутизм [47]. Наоборот, введение витамина Д способно корректировать симптомы аутизма у детей в малом возрасте [107, 108]. Шизофрения – тяжелое гетерогенное психическое расстройство, включающее в себя позитивную симптоматику (бред, галлюцинации), негативную симптоматику (ангедония, социальная изоляция, уплощение аффекта) и когнитивные нарушения [109]. Имеются данные о связи шизофрении с активностью системы витамина Д [110], поскольку полиморфизмы *VDR rs10741657 AA*, *rs10877012 TT* и *rs6013897 AA* ассоциированы с шизофренией [51], а гиповитаминоз Д отмечен у 70% людей с шизофренией, и в течение первого года жизни особенно повышает риск ее развития [110, 111].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – заболевание развития ЦНС, характеризующееся невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью [112]. Низкие концентрации кальциферола в крови связаны с риском развития СДВГ [97], что может быть обусловлено дефектами синтеза серотонина триптофангидроксилазой 2, “элемент ответа витамину Д” (VDRE) которой активирует наработку серотонина [97]. Выявлена также ассоциация СДВГ с полиморфизмом *Intron8* гена *VDR* [113]. Наоборот, прием витамина Д уменьшает гиперактивность, импульсивность и рассеянность внимания не только у детей, но и взрослых с СДВГ [114].

Эпилепсия представляет собой одно из самых распространенных неврологических заболеваний с предрасположенностью к гиперактивности мозга и возникновению судорог [115]. Интересно, что сезонный характер эпилепсии повторяет динамику гиповитаминоза Д [116], а прием витамина Д на 40% снижает частоту эпилептических приступов [117]. Витамин Д также оказывает острые противосудорожные эффекты в модели фармакогенной эпилепсии на грызунах [118], тогда как нарушение сигналинга данного гормона при генетическом нокауте *VDR* у мышей вызывает повышенную судорожную готовность [119]. Изучение ряда полиморфизмов *VDR* показывает, что генотип *FokI AC* встречается реже, а *ApaI AA* – чаще в группе людей, страдающих эпилепсией [120] (см. табл. 2).

Обсуждение связи заболеваний ЦНС с витамином Д неизбежно затрагивает вопрос о его пороговых концентрациях в крови [121] (30–40 нг/мл [122–124]). В целом дефицитом витамина Д считают 12–20 нг/мл [125], недостаточностью – 20–30 нг/мл [126], достаточностью – 50 нг/мл и гипервитаминозом от 100 нг/мл [121]. Представляя собой серьезную биомедицинскую проблему [127–129], гиповитаминоз Д затрагивает 60–70% населения планеты [130].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ ВИТАМИНА Д В ПРОЦЕССАХ И ПАТОГЕНЕЗАХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Экспериментальные (животные) модели являются важным средством изучения роли витамина Д и его рецепторов в патогенезе заболеваний ЦНС [76, 131] (см. табл. 3). Основными подходами к моделированию гиповитаминоза Д на животных являются искусственный дефицит витамина Д и создание генетически модифицированных жи-

вотных по генам его синтеза или сигналинга. Например, диетическая модель дефицита витамина Д самок крыс без ультрафиолета и витамина в пище приводит к снижению уровня кальцидиола и кальцитриола в крови и изменениям мозга новорожденных крысят, кора которых оказывается длиннее и тоньше, а боковые желудочки увеличены [55]. Диетический дефицит витамина Д влияет на дифференциацию и размножение клеток мозга в неонатальный период [132], также вызывая у животных гиперлокомоцию [56], ухудшение обучения и уменьшение боковых желудочков [133]. Таким образом, даже временный дефицит витамина Д в пренатальный период влияет на развитие и функционирование мозга, приводя к когнитивным и поведенческим нарушениям у взрослых особей, что может быть важно с точки зрения трансляции данных результатов на человека.

Еще один подход к изучению витамина Д основан на истощении его запасов введением парикальцитола [55] – индуктора цитохрома CYP24A1, который провоцирует быстрый катаболизм кальцидиола и кальцитриола (см. табл. 3). Уже через три недели после введения крысам нескольких доз парикальцитола уровни обоих гормонов в сыворотке оказались ниже пределов детекции [55]. Благодаря этой модели изучены различные эффекты витамина Д (например, костный и минеральный метаболизм, гипертония, окислительный стресс и воспаление), открывая возможности для использования данной модели и в мозге.

Новым направлением изучения эволюционно консервативных физиологических функций витамина Д становится использование рыб зебранию (*Danio rerio*, zebrafish), которые широко применяются в нейробиологических исследованиях в качестве модельного организма и обладают рядом преимуществ для изучения заболеваний ЦНС [134]. Во-первых, высокая плодовитость и быстрое развитие зебранию делают их удобной моделью для экспериментов и сбора больших объемов данных [135]. Во-вторых, прозрачность эмбрионов и мальков зебранию позволяют изучать внутренние процессы *in vivo* с высоким разрешением [136], что особенно важно для анализа формирования ключевых структур мозга на ранних стадиях эмбрионального развития. Кроме того, зебранию имеют множество генетически модифицированных линий для исследования различных аспектов заболеваний ЦНС, удобную для манипуляций генетику, существует также целый ряд разработанных и эффективных методик редактирования генома этих рыб [137].

Все это позволяет широко применять зебранию в исследованиях роли витамина Д в мозге. Например, диета с дефицитом витамина Д снижает плавание рыб у поверхности незнакомого аквариума (т.е. демонстрирует более тревожное поведение по сравнению с контролем) и вызывает общую гипоактивность [5]. Созданы также модели на мальках зебранию, у которых витамин Д2 изменяет их поведение в зависимости от уровня освещенности, снижая плавание в темноте, но не на свету [58], а агонист VDR – литохолевая кислота – в высоких концентрациях подавляет плавательную активность в обеих световых фазах, а в низких – только на свету [58].

На зебранию также изучается влияние витамина Д на состояние ЦНС в рамках моделей других заболеваний. Так, введение витамина Д зебранию с искусственно индуцированной гипергликемией, которая является характерным признаком сахарного диабета, снижает уровень сахара в крови на фоне восстановления обучения и памяти в Т-образном лабиринте [138]. Это особенно важно, учитывая, что у людей гипергликемия снижает когнитивные функции и даже вызывает БА. Таким образом, витамин Д нормализует когнитивные функции зебранию, которые были нарушены в результате искусственно индуцированной гипергликемии.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Изучение влияния витамина Д на нервную систему человека и животных представляет собой динамично развивающуюся и перспективную область исследований [131, 139, 140]. Тем не менее в ней имеется целый ряд актуальных, но не решенных проблем. Например, поведение крыс и мышей, подвергшихся диетическому дефициту витамина

Д в период развития, отличается в различных условиях [55]. У крыс гиповитаминоз нарушает лагентное (но не преимпульсное) торможение и рабочую память. Электрофизиологические исследования животных с дефицитом витамина Д показывают у них повышенную долговременную потенциацию в гиппокампе и обучаемость в У-образном лабиринте [141]. В отличие от крыс мыши с дефицитом витамина Д демонстрируют ухудшение обучения на фоне парадоксального повышения исследовательской и двигательной активности [132]. Более того, в клинике отмечена положительная корреляция уровня кальцидиола матери во время беременности с умственным и психомоторным развитием детей в возрасте до года [142, 143] и старше [144]. Это указывает на то, что дефицит витамина Д в разные фазы периода развития может по-разному влиять на нейроповеденческие синдромы и иметь видовые а также, возможно, линейные различия.

Интересный аспект представляет также стимуляция витамином Д нейро- и глиогенеза. Например, усиление взрослого нейрогенеза под действием витамина Д в ряде моделей [145, 146] имеет значение с точки зрения нейропротекторных свойств гормона, обсуждаемых выше. С другой стороны, усиление им астро- и микроглиогенеза при определенных условиях может оказать противоположные эффекты, поднимая вопрос о возможно более сложной природе действия витамина Д на разные клетки нервной системы, требующей изучения.

Исследование генетических и физиологических причин ассоциированных с витамином Д заболеваний ЦНС на животных является важным приоритетным направлением [55]. Помимо грызунов, все более активно используется относительно новый модельный объект – зебраданио (см. табл. 3), о чем упоминалось выше. Полученные данные в целом указывают на эволюционно-консервативный характер участия витамина Д в регуляции ЦНС, поскольку вызываемые им изменения поведения и когнитивных процессов у рыб напоминают таковые у клинических пациентов (см. табл. 1) и в моделях на грызунах (см. табл. 3). Анализ последовательностей основных генов (рецепторов и ферментов синтеза и метаболизма) системы витамина Д указывает на их высокую гомологию у человека, мышей и рыб (табл. 4, рис. 2). В то же время известный повышенный уровень нейрорегенерации у зебраданио (чем у человека и грызунов) может требовать более специфичной интерпретации данных, полученных при изучении эффектов витамина Д, подчеркивая важность дальнейших кросс-таксонных трансляционных исследований его роли в мозге.

Таблица 4. Анализ генетической гомологии (в %) основных генов системы витамина Д у человека, мышей и рыб зебраданио по кодирующим нуклеотидным последовательностям в базе данных BLAST (www.blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi, август 2024 г.)

Ген	Биологическая функция кодируемого белка	Человек и мыши	Человек и рыбы	Мыши и рыбы
<i>VDR</i>	Ядерный рецептор витамина Д	84.92	78.53	78.21
<i>CYP2R1</i>	25-витамин Д гидроксилаза (фермент синтеза)	89.63	69.01	66.98
<i>CYP27B1</i>	1 α -витамин Д гидроксилаза (фермент синтеза)	82.55	64.57	89.13
<i>CYP24A1</i>	1,25-гидроксивитамин-Д ₃ -24-гидроксилаза	82.89	67.16	75.00
Средний % гомологии	85.00	85.00	67.32	77.32

Интерес вызывают также данные о возможной связи витамина Д и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Например, витамин Д оказывает быстрое антиконвульсантное действие в модели судорог, вызванных у мышей ГАМК-литическим агентом коразолом [147], а мыши-нокауты по гену *VDR* в той же модели демонстрируют повышенную судорожную активность [4]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение связи

витамина Д и ГАМК в ЦНС, в том числе как непрямого модулятора ГАМК-ергической системы витамином Д, так и его прямого действия на ГАМК-А-рецепторы. Поскольку многие нейростероиды имеют сайты аллостерической модуляции на ГАМК-А-рецепторе [148], а быстрое действие витамина Д на коразоловые судороги исключает VDR-опосредованные геномные эффекты, данная возможность заслуживает всестороннего изучения, как и возможное участие в данных процессах mVDR. Также возможно опосредованное взаимодействие витамина Д и ГАМК путем воздействия на другие нейротрансмиттеры (например, моноамины) и глиотрансмиттеры, которые в свою очередь могут опосредованно модулировать ГАМК-ергические нейроны.

Анализ известных молекулярных партнеров VDR человека (см. рис. 4) по базе данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) выявил 100 основных путей, среди которых преобладают «стероидные» процессы транскрипции/трансляции, иммунной

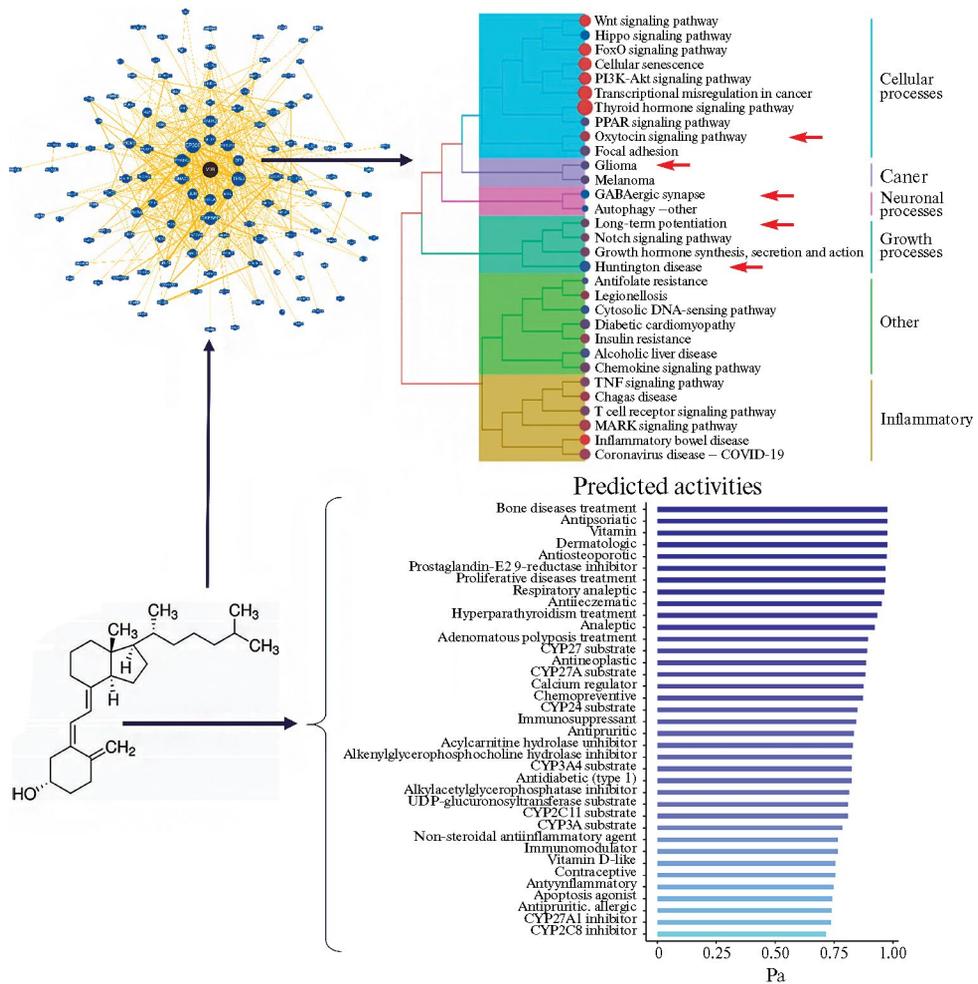


Рис. 4. Анализ молекулярных путей действия витамина Д через его рецепторы (VDR) по базам данных BioGRID (www.thebiogrid.org/, август 2024 г., слева) и KEGG (www.genome.jp/kegg/, справа; стрелками отмечены процессы, имеющие отношение к ЦНС). Внизу приведены прогнозируемые биологические активности (Pa) кальцитриола по базе данных PASS Online (www.way2drug.com/passonline/, август 2024 г.) с высокой вероятностью Pa > 0.7 (см. детали в тексте).

активности, клеточного ответа на стимул, онкогенеза и клеточного роста, а также имеющая отношение к ЦНС регуляция глиом, синаптическая пластичность, болезнь Гентингтона и рецепторы окситоцина и ГАМК. Последнее еще раз косвенно указывает на возможную биологическую связь витамина Д с ГАМК-ергической системой.

Важный вопрос касается и самой природы витамина Д. Традиционно считается, что кальцитриол является основной физиологически активной формой витамина Д в организме [149]. Тем не менее имеются сведения о биологических эффектах кальциферола, ранее считавшегося малоактивной циркулирующей формой витамина Д [17]. Таким образом, роль этого и других лигандов VDR в ЦНС остается малоизученной и требует дальнейших исследований. Для более глубокого изучения биологической активности витамина Д нами был проведен анализ кальцитриола *in silico* с использованием базы данных PASS Online [150], позволяющей прогнозировать функциональные свойства малых молекул на основе их химической структуры по библиотеке из более 250 000 известных свойств на август 2024 г. (см. рис. 4).

Любопытно, что среди предсказанных биологических активностей кальцитриола широко представлены его традиционные эффекты—антиостеопоротическое и кальций-регулирующее действие, модуляция иммунной системы, антидиабетическая активность и антипролиферативное действие (что подтверждает его потенциал в терапии диабета [151] и некоторых видов рака [152]). Высокая вероятность субстратного и ингибирующего взаимодействия с ферментами, участвующими в метаболизме витамина Д (CYP27, CYP3A4, CYP2C8 и CYP24), может указывать на потенциальное взаимодействие витамина Д с другими лекарствами [153].

Изучение взаимосвязи заболеваний ЦНС с уровнем витамина Д в организме способно также пролить свет на вопрос коморбидности ряда таких заболеваний. Например, хорошо известно о частой коморбидности депрессии с БА, тревожными расстройствами, шизофренией и другими психическими заболеваниями [154–156]. Поскольку для всех них наблюдаются корреляции с активностью системы витамина Д (см. рис. 2), подробное изучение данного вопроса может привести к более глубокому пониманию связи витамина Д с ведущими психическими заболеваниями и, возможно, появлению новых политаргетных средств терапии на его основе (табл. 5).

Таблица 5. Отдельные открытые вопросы о роли системы витамина Д в ЦНС

Открытые вопросы

Витамин Д обладает нейропротекторными свойствами [157]. Будет ли эффективен прием витамина Д для профилактики болезней ЦНС, возникающих в результате старения?

Какова природа mVDR? Каким геном он кодируется, каковы его структура и молекулярные партнеры?

Каковы возможные взаимодействия между mVDR и классическими ядерными геномными эффектами витамина Д, опосредованными VDR? Могут ли новые лиганды одновременно действовать на оба типа рецепторов витамина Д?

Обладают ли расстройства, связанные с нехваткой витамина Д, коморбидностью? Какую роль в ней может играть витамин Д как возможное общее патогенное звено?

Витамин Д способен модулировать активность микроглии [158] и регулировать синтез нейротрофических факторов, которые способствуют обновлению и репарации нейронов [66, 67]. Будет ли он эффективным средством для борьбы с последствиями инсультов и травматических поражений мозга?

Недостаток витамина Д приводит к снижению ряда нейротрофических факторов в мозге новорожденных детей [66, 67]. Может ли дефицит витамина Д быть связан с нарушениями психики и задержками в интеллектуальном развитии ребенка?

Каковы нейротранскриптомные и нейрометаболомные профили гипо- и гипервитаминоза Д? Каковы механизмы эпигенетической и эпигеномной модуляции системы витамина Д?

Приступы психозов при шизофрении зачастую купируют антипсихотиками. С учетом связи между шизофренией и витамином Д [159], могут ли быть побочные эффекты от одновременного использования антипсихотиков и витамина Д (например, при коррекции маниакальных симптомов в рамках биполярного расстройства, а также психозов и ряде других расстройств ЦНС)?

Витамин Д способен снижать концентрацию глиального нейротрофического фактора (GDNF) [76]? Каков вклад витамина Д в физиологические функции нейроглии – астроцитов и микроглии?

Витамин Д в избытке обладает токсичностью, способной спровоцировать нейропсихические отклонения – трудности с концентрацией внимания, спутанность сознания, апатию, сонливость и депрессию [160]. Какие физиологические и биохимические механизмы могут быть задействованы в реализации данных нейротоксических эффектов?

Поскольку витамин Д обладает нейропротекторными свойствами [157], может ли он влиять на выживаемость нейронов при токсических воздействиях? Если да, то каким образом?

Витамин Д способен оказывать влияние на функцию микроглии [158]. Может ли он различным образом влиять на функции разных популяций (например, М1- и М2-) микроглиальных клеток?

Существуют ли кросс-таксонные различия в эффектах витамина Д на ЦНС позвоночных?

Разные люди по-разному реагируют на одни и те же дозы витамина Д [161], что может иметь под собой генетическую природу [162]. Влияет ли она на сниженную или повышенную чувствительности к эффектам витамина Д в ЦНС?

Каков вклад витамина Д как нейростероида в модуляции других стероид-зависимых процессов (например, аллостерической модуляции ГАМК-А-рецептора) в мозге?

Каким образом витамин Д взаимодействует с другими нейростероидными гормонами в мозге? Можно ли создать терапевтические средства на основе его гипотетической синергии и других стероидов ЦНС? Например, может ли витамин Д усиливать терапевтические эффекты других стероидов?

Как влияют на ЦНС стимулирующие эффекты витамина Д на генез новых нейронов и клеток глии?

С учетом стероидной природы половых гормонов, а также самого витамина Д, существуют ли половые различия эффектов витамина Д на ЦНС и поведение человека и животных?

Каковы возможные негативные последствия действия витамина Д на процессы апоптоза, нейрогенеза и глиогенеза?

Как эффекты витамина Д меняются в зависимости от возраста? Существуют ли критические возрастные «окна» для действия витамина в мозге?

Обладает ли витамин Д острым действием на память? Могут ли новые лекарства-ноотропы быть созданы на основе витамина Д и других лигандов VDR?

Еще один важный аспект касается концентрации в крови активных форм витамина Д и, соответственно, выбора доз препарата, назначаемых при его дефиците. Значительная часть витамина Д синтезируется в коже под действием солнечного света, степень воздействия которого трудно стандартизировать, вследствие чего оценить норму потребления витамина Д весьма сложно. При этом само определение концентрации активных форм витамина Д в крови в условиях клиники сопряжено со множеством трудностей. Важно также и то, что препараты витамина Д (Д3) могут запускать отрицательные обратные связи в организме, приводящие к компенсаторному усилению деградации его активной формы и параллельно с этим вызывающие нарушение целого ряда физиологических процессов. Немаловажную роль также играют белки, специфично связывающие различные формы витамина Д (DBP), что непосредственно влияет на концентрацию данного гормона в крови (см. рис. 2). Поэтому уровень и физиологическую активность данных белков (а также их возможную индивидуальную вариабельность) также следует учитывать при выборе доз для терапии витамином Д.

Интерес также вызывают данные о возможных половых различиях в эффектах витамина Д. Например, у мышей в модели ожирения снижение числа VDR в паравентрикулярной зоне изменяет электрофизиологическую активность мозга и толерантность к глюкозе у самцов, но не у самок [163]. Поэтому дальнейшее изучение данной проблемы может позволить лучше понять профиль действия витамина Д с позиций персонализированной медицины. В то же время, несмотря на преобладающее позитивное влияние витамина Д на мозг (см. рис. 2), данная картина представляется не совсем линейной. Например, помимо прямой токсичности передозировки витамина Д, имеются любопытные данные, что как постнатальный гипо-, так и гипервитаминоз Д ухудшает пространственное обучение и гиппокамп-зависимую память у мышей, сопровождаясь изменением экспрессии ряда генов в тканях головного мозга [164]. Дефицит витамина Д у крыс также вызывает парадоксальное улучшение памяти [141], что может быть связано с его действием при развитии ЦНС, но в целом не укладывается в общепринятую картину представлений о действии этого гормона в мозге. Одним из важных факторов в данных процессах может быть известный мощный проапоптотический потенциал витамина Д, с чем, вероятнее всего, и связаны противоречивые данные о воздействии витамина Д на функциональное состояние нейронов и глиальных клеток головного мозга и некоторые негативные эффекты препаратов витамина Д на структуры мозга, особенно при его передозировке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом дальнейшее изучение эффектов витамина Д на нервную систему представляет собой перспективную область нейробиологии и может привести к разработке новых методов лечения и профилактики неврологических и психических заболеваний, ассоциированных с витамином Д. Использование экспериментальных (животных) моделей представляет собой важный трансляционный подход к исследованию патофизиологических механизмов в ЦНС при нарушении в системе витамина Д. Поэтому расширение использования как традиционных (грызуны), так и альтернативных модельных организмов (например, зебрданио) крайне необходимо в данной области с точки зрения поиска эволюционно-консервативных механизмов и мишеней. Важно, однако, чтобы используемый подход к терапии был сбалансированным, и возможные негативные последствия действия витамина Д в ЦНС также получили всестороннее внимание. Наконец, остается целый ряд открытых вопросов в данной области (см. табл. 5), решение которых позволит лучше понять физиологическую роль витамина Д в ЦНС человека и животных, а также имеет значение для разработки новых методов лечения на основе системы витамина Д, его мозговых рецепторов и связанных с ним малых молекула-аналогов.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Общая идея работы, руководство и координация проекта (А.В.К.), написание чернового варианта (А.С.Л.), обсуждение концепции и редактирование манускрипта, а также обсуждение и одобрение финальной версии (А.В.К., А.С.Л., А.Д.Ш., Н.П.И., Д.С.Г., Г.Н.И.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова МЗ РФ (субсидия Министерства науки высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2021-301 от 20.04.2022). Деятельность Д.С.Г. и А.В.К. финансировалась Санкт-Петербургским государственным университетом (Pure ID: 95443748). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта человека и животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Delrue C, Speeckaert MM* (2023) Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 24: 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms24054642>
2. *Carlberg C, Raczky M, Zawrotna N* (2023) Vitamin D: A master example of nutrigenomics. *Redox Biol* 62: 102695. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102695>
3. *Kalueff AV, Lou Y-R, Laaksi I, Tuohimaa P* (2004) Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene. *Neuroreport* 15: 1271–1274. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000129370.04248.92>
4. *Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P* (2006) Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene. *Neurosci Lett* 394: 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.10.007>
5. *Oliveri AN, Knuth M, Glazer L, Bailey J, Kullman SW, Levin ED* (2020) Zebrafish show long-term behavioral impairments resulting from developmental vitamin D deficiency. *Physiol Behav* 224: 113016. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113016>
6. *Gracia-Marco L* (2020) Calcium, Vitamin D, and Health. *Nutrients* 12: 416. <https://doi.org/10.3390/nu12020416>
7. *Fleet JC* (2022) Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients* 14: 3351. <https://doi.org/10.3390/nu14163351>
8. *Chen J, Tang Z, Slominski AT, Li W, Żmijewski MA, Liu Y, Chen J* (2020) Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* 207: 112738. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112738>
9. *Patrick RP, Ames BN* (2014) Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J* 28: 2398–2413. <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546>
10. *Ismailova A, White JH* (2022) Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord* 23: 265–277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>

11. *Sassi F, Tamone C, D'Amelio P* (2018) Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 10: 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
12. *Brinkley DM, Ali OM, Zalawadiya SK, Wang TJ* (2017) Vitamin D and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 14: 410–420. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0355-7>
13. *Menéndez SG, Manucha W* (2024) Vitamin D as a Modulator of Neuroinflammation: Implications for Brain Health. *Curr Pharm Des* 30: 323–332. <https://doi.org/10.2174/0113816128281314231219113942>
14. *Plantone D, Pardini M, Caneva S, De Stefano N* (2024) Is There a Role of Vitamin D in Alzheimer's Disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets* 23: 545–553. <https://doi.org/10.2174/1871527322666230526164421>
15. *Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N* (2022) Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci* 24: 87. <https://doi.org/10.3390/ijms24010087>
16. *Donati S, Palmi G, Aurilia C, Falsetti I, Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Brandi ML* (2023) Calcifediol: Mechanisms of Action. *Nutrients* 15: 4409. <https://doi.org/10.3390/nu15204409>
17. *Bikle DD* (2000) Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: *Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kalsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP* (eds) *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
18. *Książek A, Zagrodna A, Słowińska-Lisowska M* (2019) Vitamin D, Skeletal Muscle Function and Athletic Performance in Athletes-A Narrative Review. *Nutrients* 11: 1800. <https://doi.org/10.3390/nu11081800>
19. *Wang T-T, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, Burton MacLeod N, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH* (2005) Large-Scale in Silico and Microarray-Based Identification of Direct 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Target Genes. *Mol Endocrinol* 19: 2685–2695. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0106>
20. *Zhang Y, Fang F, Tang J, Jia L, Feng Y, Xu P, Faramand A* (2019) Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 366: 14673. <https://doi.org/10.1136/bmj.14673>
21. *Lee PW, Selhorst A, Lampe SG, Liu Y, Yang Y, Lovett-Racke AE* (2020) Neuron-Specific Vitamin D Signaling Attenuates Microglia Activation and CNS Autoimmunity. *Front Neurol* 11: 19. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00019>
22. *Bhoora S, Punchoo R* (2020) Policing Cancer: Vitamin D Arrests the Cell Cycle. *Int J Mol Sci* 21: 9296. <https://doi.org/10.3390/ijms21239296>
23. *Wan L-Y, Zhang Y-Q, Chen M-D, Liu C-B, Wu J-F* (2015) Relationship of structure and function of DNA-binding domain in vitamin D receptor. *Molecules* 20: 12389–12399. <https://doi.org/10.3390/molecules200712389>
24. *Boyan BD, Dean DD, Sylvia VL, Schwartz Z* (2003) Steroid hormone action in musculoskeletal cells involves membrane receptor and nuclear receptor mechanisms. *Connect Tissue Res* 44 Suppl 1: 130–135.
25. *Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD* (2013) Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)₂D₃. *Cell Signal* 25: 2362–2373. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.020>
26. *Marcinkowska E* (2001) A run for a membrane vitamin D receptor. *Biol Signals Recept* 10: 341–349. <https://doi.org/10.1159/000046902>
27. *Zmijewski MA, Carlberg C* (2020) Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Exp Dermatol* 29: 876–884. <https://doi.org/10.1111/exd.14147>
28. *Eyles DW, Liu PY, Josh P, Cui X* (2014) Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience* 268: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.042>
29. *Landel V, Stephan D, Cui X, Eyles D, Feron F* (2018) Differential expression of vitamin D-associated enzymes and receptors in brain cell subtypes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 177: 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.008>

30. Emanuelsson I, Almqvist M, Wikvall K, Grönbladh A, Nylander E, Svensson A-L, Fex Svenningsen Å, Norlin M (2018) Expression and regulation of CYP17A1 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in cells of the nervous system: Potential effects of vitamin D on brain steroidogenesis. *Neurochem Int* 113: 46–55.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.11.007>
31. Brouwer-Brolsma EM, de Groot LCPGM (2015) Vitamin D and cognition in older adults: an update of recent findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18: 11–16.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000114>
32. Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Coulon N, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Lançon C, Leignier S, Mallet J, Misdrachi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Lebouyer M, Boyer L, Llorca PM, FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group (2018) Hypovitaminosis D is associated with depression and anxiety in schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Psychiatr Res* 270: 104–110.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.024>
33. Kaviani M, Nikooyeh B, Zand H, Yaghmaei P, Neyestani TR (2020) Effects of vitamin D supplementation on depression and some involved neurotransmitters. *J Affect Disord* 269: 28–35.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.029>
34. Uthaiyah CA, Beeraka NM, Rajalakshmi R, Ramya CM, Madhunapantula SV (2022) Role of Neural Stem Cells and Vitamin D Receptor (VDR)-Mediated Cellular Signaling in the Mitigation of Neurological Diseases. *Mol Neurobiol* 59: 4065–4105.
<https://doi.org/10.1007/s12035-022-02837-z>
35. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR (1992) Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 13: 239–255.
[https://doi.org/10.1016/0169-328x\(92\)90032-7](https://doi.org/10.1016/0169-328x(92)90032-7)
36. Beydoun MA, Ding EL, Beydoun HA, Tanaka T, Ferrucci L, Zonderman AB (2012) Vitamin D receptor and megalin gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults. *Am J Clin Nutr* 95: 163–178.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.111.017137>
37. Kim JS, Kim YI, Song C, Yoon I, Park JW, Choi YB et al (2005) Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 20.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.3.495>
38. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N (2017) Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J* 19: 438–443.
39. Keisala T, Minasyan A, Lou Y-R, Zou J, Kalueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P (2009) Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 115: 91–97.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.03.007>
40. Gezen-Ak D, Alaylıoğlu M, Genç G, Gündüz A, Candaş E, Bilgiç B, Atasoy İL, Apaydın H, Kızıltan G, Gürvit H, Hanağası H, Ertan S, Yılmaz S, Dursun E (2017) GC and VDR SNPs and Vitamin D Levels in Parkinson's Disease: The Relevance to Clinical Features. *Neuromol Med* 19: 24–40.
<https://doi.org/10.1007/s12017-016-8415-9>
41. Dursun E, Gezen-Ak D (2019) Vitamin D basis of Alzheimer's disease: From genetics to biomarkers. *Hormones (Athens)* 18: 7–15.
<https://doi.org/10.1007/s42000-018-0086-5>
42. Matias-Guiu J, Oreja-Guevara C, Matias-Guiu JA, Gomez-Pinedo U (2018) Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)* 33: 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.001>
43. Min J-H, Waters P, Vincent A, Cho H-J, Joo B-E, Woo S-Y, Lee S-Y, Shin H-Y, Lee KH, Kim BJ (2014) Low levels of vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: association with disease disability. *PLoS One* 9: e107274.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107274>
44. Akpınar Ş, Karadağ MG (2022) Is Vitamin D Important in Anxiety or Depression? What Is the Truth? *Curr Nutr Rep* 11: 675–681.
<https://doi.org/10.1007/s13668-022-00441-0>
45. Späth Z, Tmava-Berisha A, Fellendorf FT, Stross T, Maget A, Platzer M, Bengesser SA, Häussl A, Zwigl I, Birner A, Queissner R, Stix K, Wels L, Lenger M, Dalkner N, Zelzer S, Herrmann M, Reininghaus EZ (2023) Vitamin D Status in Bipolar Disorder. *Nutrients* 15: 4752.
<https://doi.org/10.3390/nu15224752>
46. Roy NM, Al-Harathi L, Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S, Essa MM, Al Subhi L, Al-Balushi B, Qoronfleh MW (2021) Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)* 26: 566–611.
<https://doi.org/10.2741/4908>

47. Wang Z, Ding R, Wang J (2020) The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 13: 86.
<https://doi.org/10.3390/nu13010086>
48. Miratashi Yazdi SA, Abbasi M, Miratashi Yazdi SM (2017) Epilepsy and vitamin D: A comprehensive review of current knowledge. *Rev Neurosci* 28: 185–201.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0044>
49. Can MŞ, Baykan H, Baykan Ö, Erensoy N, Karlidere T (2017) Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Major Depression. *Psychiatr Danub* 29: 179–185.
<https://doi.org/10.24869/psyd.2017.179>
50. Dimitrakis E, Katsarou M-S, Lagiou M, Papastefanopoulou V, Stanitsa E, Spandidos DA, Tsatsakis A, Papageorgiou S, Moutsatsou P, Antoniou K, Kroupis C, Drakoulis N (2022) Association of vitamin D receptor gene TaqI polymorphism with Alzheimer's disease in a Southeastern European Caucasian population. *Exp Ther Med* 23: 341.
<https://doi.org/10.3892/etm.2022.11271>
51. Shboul M, Darweesh R, Abu Zahraa A, Bani Domi A, Khasawneh AG (2024) Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and schizophrenia. *Biomed Rep* 21: 134.
<https://doi.org/10.3892/br.2024.1822>
52. Guerini FR, Agliardi C, Oreni L, Groppo E, Bolognesi E, Zanzottera M, Caputo D, Rovaris M, Clerici M (2023) Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Predicts the Outcome of Multidisciplinary Rehabilitation in Multiple Sclerosis Patients. *Int J Mol Sci* 24: 13379.
<https://doi.org/10.3390/ijms241713379>
53. Zhang Z, Liu J, Jiang G, Yu H (2022) Vitamin D receptor gene variants and serum vitamin D in childhood autism spectrum disorder. *Mol Biol Rep* 49: 9481–9488.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07829-9>
54. Christou N, Mathonnet M (2013) Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg* 150: 249–256.
<https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2013.04.003>
55. Gáll Z, Székely O (2021) Role of Vitamin D in Cognitive Dysfunction: New Molecular Concepts and Discrepancies between Animal and Human Findings. *Nutrients* 13: 3672.
<https://doi.org/10.3390/nu13113672>
56. Harms LR, Eyles DW, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Burne THJ (2008) Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 187: 343–350.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.09.032>
57. Burne THJ, McGrath JJ, Eyles DW, Mackay-Sim A (2005) Behavioural characterization of Vitamin D receptor knockout mice. *Behav Brain Res* 157: 299–308.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.07.008>
58. Oliveri AN, Glazer L, Mahapatra D, Kullman SW, Levin ED (2020) Developmental exposure of zebrafish to vitamin D receptor acting drugs and environmental toxicants disrupts behavioral function. *Neurotoxicol Teratol* 81: 106902.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2020.106902>
59. Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P (2019) Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pac J Clin Nutr* 28: 689–694.
[https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28\(4\).0003](https://doi.org/10.6133/apjcn.201912_28(4).0003)
60. Pignolo A, Mastrilli S, Davi C, Arnao V, Aridon P, Dos Santos Mendes FA, Gagliardo C, D'Amelio M (2022) Vitamin D and Parkinson's Disease. *Nutrients* 14: 1220.
<https://doi.org/10.3390/nu14061220>
61. Jamilian H, Amirani E, Milajerdi A, Kolahdooz F, Mirzaei H, Zaroudi M, Ghaderi A, Asemi Z (2019) The effects of vitamin D supplementation on mental health, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 94: 109651.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109651>
62. Menon V, Kar SK, Suthar N, Nebhinani N (2020) Vitamin D and Depression: A Critical Appraisal of the Evidence and Future Directions. *Indian J Psychol Med* 42: 11–21.
https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19
63. Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH (2013) The association between vitamin D and cognition: A systematic review. *Ageing Res Rev* 12: 1013–1023.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.05.004>
64. Levin ED (2006) Neurotransmitter Interactions and Cognitive Function. Birkhäuser. Basel.
65. Renke G, Starling-Souares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R (2023) Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients* 15: 769.
<https://doi.org/10.3390/nu15030769>

66. *Quialheiro A, D' Orsi E, Moreira JD, Xavier AJ, Peres MA* (2023) The association between vitamin D and BDNF on cognition in older adults in Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 56: 109. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004134>
67. *Peitl V, Silić A, Orlović I, Vidrih B, Crnković D, Karlović D* (2020) Vitamin D and Neurotrophin Levels and Their Impact on the Symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 79: 179–185. <https://doi.org/10.1159/000504577>
68. *Hoyng SA, De Winter F, Gnani S, de Boer R, Boon LI, Korvers LM, Tannemaat MR, Malessy MJA, Verhaagen J* (2014) A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF. *Exp Neurol* 261: 578–593. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.08.002>
69. *Hidalgo C, Carrasco MA* (2011) Redox control of brain calcium in health and disease. *Antioxid Redox Signal* 14: 1203–1207. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3711>
70. *Gleichmann M, Mattson MP* (2011) Neuronal calcium homeostasis and dysregulation. *Antioxid Redox Signal* 14: 1261–1273. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3386>
71. *Jiao K-P, Li S-M, Lv W-Y, Ju M-L, He H-Y* (2017) Vitamin D3 repressed astrocyte activation following lipopolysaccharide stimulation in vitro and in neonatal rats. *NeuroReport* 28: 492. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000782>
72. *Chowdhury R, Stevens S, Ward H, Chowdhury S, Sajjad A, Franco OH* (2012) Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 27: 581–591. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9729-z>
73. *Norlin M* (2020) Effects of vitamin D in the nervous system: Special focus on interaction with steroid hormone signalling and a possible role in the treatment of brain cancer. *J Neuroendocrinol* 32: e12799. <https://doi.org/10.1111/jne.12799>
74. *Verma R, Kim JY* (2016) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Facilitates M2 Polarization and Upregulates TLR10 Expression on Human Microglial Cells. *Neuroimmunomodulation* 23: 75–80. <https://doi.org/10.1159/000444300>
75. *Kesby JP, Cui X, Burne THJ, Eyles DW* (2013) Altered dopamine ontogeny in the developmentally vitamin D deficient rat and its relevance to schizophrenia. *Front Cell Neurosci* 7: 111. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00111>
76. *Harms LR, Burne THJ, Eyles DW, McGrath JJ* (2011) Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 657–669. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.009>
77. *Tang H, Hua F, Wang J, Yousuf S, Atif F, Sayeed I, Stein DG* (2015) Progesterone and vitamin D combination therapy modulates inflammatory response after traumatic brain injury. *Brain Inj* 29: 1165–1174. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1035330>
78. *Ciobanu AM, Petrescu C, Anghel C, Manea MC, Ciobanu CA, Petrescu DM, Antonia MO, Riga S* (2023) Severe Vitamin D Deficiency-A Possible Cause of Resistance to Treatment in Psychiatric Pathology. *Medicina (Kaunas)* 59: 2056. <https://doi.org/10.3390/medicina59122056>
79. *Lane CA, Hardy J, Schott JM* (2018) Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 25: 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
80. *Weller J, Budson A* (2018) Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res* 7: F1000 Faculty Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
81. *Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T* (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis* 8: 313–321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
82. *Lai R-H, Hsu C-C, Yu B-H, Lo Y-R, Hsu Y-Y, Chen M-H, Juang J-L* (2022) Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: Animal model and human cohort studies. *Aging Cell* 21: e13670. <https://doi.org/10.1111/acel.13670>
83. *Gezen-Ak D, Atasoy IL, Candaş E, Alaylioglu M, Yilmazer S, Dursun E* (2017) Vitamin D Receptor Regulates Amyloid Beta 1-42 Production with Protein Disulfide Isomerase A3. *ACS Chem Neurosci* 8: 2335–2346. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00245>

84. *Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RGJ, van Heemst D* (2009) VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 30: 466–473.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.001>
85. *Cao L, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Zhu X-C, Lu H, Tan M-S, Yu J-T* (2016) Dietary Patterns and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 53: 6144–6154.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9516-4>
86. *Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D* (2011) Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 59–65.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glq185>
87. *Choi KW, Kim Y-K, Jeon HJ* (2020) Comorbid Anxiety and Depression: Clinical and Conceptual Consideration and Transdiagnostic Treatment. *Adv Exp Med Biol* 1191: 219–235.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_14
88. *Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE* (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 593–602.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
89. *Salk RH, Hyde JS, Abramson LY* (2017) Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull* 143: 783–822.
<https://doi.org/10.1037/bul0000102>
90. *Liu H, He Y, Beck J, da Silva Teixeira S, Harrison K, Xu Y, Sisley S* (2021) Defining vitamin D receptor expression in the brain using a novel VDRCre mouse. *J Comp Neurol* 529: 2362–2375.
<https://doi.org/10.1002/cne.25100>
91. *Duman RS, Sanacora G, Krystal JH* (2019) Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron* 102: 75–90.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
92. *Wang J, Guo M-N, Liu Z-Z, Ma S-F, Liu W-J, Qian J-J, Zhang W-N* (2021) PGC-1 α reduces Amyloid- β deposition in Alzheimer's disease: Effect of increased VDR expression. *Neurosci Lett* 744: 135598.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135598>
93. *Sultan S* (2022) Neuroimaging changes associated with vitamin D Deficiency – a narrative review. *Nutr Neurosci* 25: 1650–1658. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1888206>
94. *Haenisch B, Bönisch H* (2011) Depression and antidepressants: Insights from knockout of dopamine, serotonin or noradrenaline re-uptake transporters. *Pharmacol Ther* 129: 352–368.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.12.002>
95. *Jaumotte JD, Wyrostek SL, Zigmond MJ* (2016) Protection of cultured dopamine neurons from MPP(+) requires a combination of neurotrophic factors. *Eur J Neurosci* 44: 1691–1699.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13252>
96. *Cereda G, Enrico P, Ciappolino V, Delvecchio G, Brambilla P* (2021) The role of vitamin D in bipolar disorder: Epidemiology and influence on disease activity. *J Affect Disord* 278: 209–217.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.039>
97. *Patrick RP, Ames BN* (2015) Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 29: 2207–2222.
<https://doi.org/10.1096/fj.14-268342>
98. *Goldsmith HH, Lemery KS* (2000) Linking temperamental fearfulness and anxiety symptoms: a behavior–genetic perspective. *Biol Psychiatry* 48: 1199–1209.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01003-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01003-9)
99. *Juruena MF, Erer F, Cleare AJ, Young AH* (2020) The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol* 1191: 141–153.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
100. *Doshi A, Chataway J* (2016) Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)* 16: s53–s59.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6s-s53>
101. *Garg N, Smith TW* (2015) An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav* 5: e00362.
<https://doi.org/10.1002/brb3.362>
102. *Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X* (2018) Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 31: 752–759.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>
103. *Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C* (2017) Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 14: 35–45.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>

104. Zhang Y-J, Zhang L, Chen S-Y, Yang G-J, Huang X-L, Duan Y, Yang L-J, Ye D-Q, Wang J (2018) Association between VDR polymorphisms and multiple sclerosis: Systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Neurol Sci* 39: 225–234.
<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3175-3>
105. Al-Temaimi RA, Al-Enezi A, Al-Serri A, Alroughani R, Al-Mulla F (2015) The Association of Vitamin D Receptor Polymorphisms with Multiple Sclerosis in a Case-Control Study from Kuwait. *PLoS One* 10: e0142265.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142265>
106. Baird G, Cass H, Slonims V (2003) Diagnosis of autism. *BMJ* 327: 488–493.
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7413.488>
107. Máčová L, Bičíková M, Ostatníková D, Hill M, Stárka L (2017) Vitamin D, neurosteroids and autism. *Physiol Res* 66: S333–S340.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933721>
108. Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, El-Houfey AA, Othman HA-K, Bjørklund G, Jia F, Urbina MA, Abo-Elela MGM, Ahmad F-A, Abd El-Baseer KA, Ahmed AE, Abdel-Salam AM (2018) Retracted: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in children with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 59: 20–29.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12652>
109. Winship IR, Dursun SM, Baker GB, Balista PA, Kandratavicius L, Maia-de-Oliveira JP, Hallak J, Howland JG (2019) An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 64: 5–17.
<https://doi.org/10.1177/0706743718773728>
110. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A (2014) Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3863–3872.
<https://doi.org/10.1210/jc.2014-1887>
111. Zhu J-L, Luo W-W, Cheng X, Li Y, Zhang Q-Z, Peng W-X (2020) Vitamin D deficiency and Schizophrenia in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Psychiatry Res* 288: 112959.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112959>
112. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA (2019) Treatment strategies for ADHD: An evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry* 24: 390–408.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
113. Yan J, Feng J, Craddock N, Jones IR, Cook EH, Goldman D, Heston LL, Chen J, Burkhardt P, Li W, Shibayama A, Sommer SS (2005) Vitamin D receptor variants in 192 patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Neurosci Lett* 380: 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.018>
114. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, Boggis A (2014) Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 204: 306–315.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.132126>
115. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW (2019) Epilepsy in adults. *Lancet* 393: 689–701.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
116. Procopio M, Marriott PK (1998) Seasonality of birth in epilepsy: a Danish study. *Acta Neurol Scand* 98: 297–301.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1998.tb01737.x>
117. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A (2012) Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy & Behav* 24: 131–133.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.03.011>
118. Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P (2005) Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull* 67: 156–160.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.06.022>
119. Kalueff AV, Keisala T, Minasyan A, Kuuslahti M, Miettinen S, Tuohimaa P (2006) Behavioural anomalies in mice evoked by “Tokyo” disruption of the Vitamin D receptor gene. *Neurosci Res* 54: 254–260.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.12.008>
120. Jiang P, Zhu W-Y, He X, Tang M-M, Dang R-L, Li H-D, Xue Y, Zhang L-H, Wu Y-Q, Cao L-J (2015) Association between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood Temporal Lobe Epilepsy. *Int J Environ Res Public Health* 12: 13913–13922.
<https://doi.org/10.3390/ijerph121113913>
121. Alshahrani F, Aljohani N (2013) Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. *Nutrients* 5: 3605–3616.
<https://doi.org/10.3390/nu5093605>

122. *Holick MF* (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–281.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
123. *Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP* (2008) Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 9: 107–118.
<https://doi.org/10.1517/14656566.9.1.107>
124. *Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B* (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. *Am J Clin Nutr* 80: 752–758.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.752>
125. *Heaney RP* (2004) Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 80: 1706S–1709S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1706S>
126. *Hanley DA, Davison KS* (2005) Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr* 135: 332–337.
<https://doi.org/10.1093/jn/135.2.332>
127. *Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M* (2013) Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 12: 976–989.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
128. *Holick MF* (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18: 153–165.
<https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
129. *Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML* (2009) Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics* 124: e362–370.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-0051>
130. *Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE* (2012) Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: A national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 26–35.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04320.x>
131. *Wrzosek M, Łukaszewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G* (2013) Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep* 65: 271–278.
[https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71003-X](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71003-X)
132. *Harms LR, Turner KM, Eyles DW, Young JW, McGrath JJ, Burne THJ* (2012) Attentional processing in C57BL/6J mice exposed to developmental vitamin D deficiency. *PLoS One* 7: e35896.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035896>
133. *Fernandes de Abreu DA, Nivet E, Baril N, Khrestchatisky M, Roman F, Féron F* (2010) Developmental vitamin D deficiency alters learning in C57Bl/6J mice. *Behav Brain Res* 208: 603–608.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.01.005>
134. *Key B, Devine CA* (2003) Zebrafish as an experimental model: strategies for developmental and molecular neurobiology studies. *Methods Cell Sci* 25: 1–6.
<https://doi.org/10.1023/B:MICS.0000006849.98007.03>
135. *Hill AJ, Teraoka H, Heideman W, Peterson RE* (2005) Zebrafish as a model vertebrate for investigating chemical toxicity. *Toxicol Sci* 86: 6–19.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi110>
136. *Kimmel CB, Ballard WW, Kimmel SR, Ullmann B, Schilling TF* (1995) Stages of embryonic development of the zebrafish. *Dev Dyn* 203: 253–310.
<https://doi.org/10.1002/aja.1002030302>
137. *Choe S-K, Kim C-H* (2023) Zebrafish: A Powerful Model for Genetics and Genomics. *Int J Mol Sci* 24: 8169.
<https://doi.org/10.3390/ijms24098169>
138. *Uthaiyah CA, Devaru NC, Shivakumar NH, R R, Madhunapantula SV* (2022) Vitamin D Mitigates Hyperglycemia-Induced Cognition Decline in Danio rerio (Zebrafish) through the Activation of Antioxidant Mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 11: 2114.
<https://doi.org/10.3390/antiox11112114>
139. *Mayne PE, Burne THJ* (2019) Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci* 42: 293–306.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.01.003>
140. *Prono F, Bernardi K, Ferri R, Bruni O* (2022) The Role of Vitamin D in Sleep Disorders of Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 23: 1430.
<https://doi.org/10.3390/ijms23031430>

141. *Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G* (2005) Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 161: 306–312.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.02.015>
142. *Morales E, Guxens M, Llop S, Rodriguez-Bernal CL, Tardón A, Riaño I, Ibarluzea J, Lertxundi N, Espada M, Rodriguez A, Sunyer J, INMA Project* (2012) Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics* 130: e913-920.
<https://doi.org/10.1542/peds.2011-3289>
143. *Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, Thoang DD, Tran TD, Tuan T, Fisher J, Biggs B-A* (2014) Maternal vitamin D status and infant outcomes in rural Vietnam: A prospective cohort study. *PLoS One* 9: e99005.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099005>
144. *Tylavsky FA, Kocak M, Murphy LE, Graff JC, Palmer FB, Völgyi E, Diaz-Thomas AM, Ferry RJ* (2015) Gestational Vitamin 25(OH)D Status as a Risk Factor for Receptive Language Development: A 24-Month, Longitudinal, Observational Study. *Nutrients* 7: 9918–9930.
<https://doi.org/10.3390/nu7125499>
145. *Rastegar-Moghaddam SH, Alipour F, Hosseini M, Ebrahimzadeh-Bideskan A* (2023) Anti-apoptotic and neurogenic properties in the hippocampus as possible mechanisms for learning and memory improving impacts of vitamin D in hypothyroid rats during the growth period. *Life Sci* 312: 121209.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121209>
146. *Lapmanee S, Bhubhanil S, Sriwong S, Yuajit C, Wongchitrat P, Teerapornpuntakit J, Suntornsaratoon P, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N* (2023) Oral calcium and vitamin D supplements differentially alter exploratory, anxiety-like behaviors and memory in male rats. *PLoS One* 18: e0290106.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290106>
147. *Abdel-Wahab AF, Afify MA, Mahfouz AM, Shahzad N, Bamagous GA, Al Ghamdi SS* (2017) Vitamin D enhances antiepileptic and cognitive effects of lamotrigine in pentylenetetrazole-kindled rats. *Brain Res* 1673: 78–85.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.08.011>
148. *Lambert JJ, Cooper MA, Simmons RDJ, Weir CJ, Beelli D* (2009) Neurosteroids: Endogenous allosteric modulators of GABAA receptors. *Psychoneuroendocrinology* 34: S48–S58.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.009>
149. *Nonaka K, Akiyama J, Yoshikawa Y, Une S, Ito K* (2020) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-6 Production by C2C12 Myotubes. *Medicina (Kaunas)* 56: 450.
<https://doi.org/10.3390/medicina56090450>
150. *Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik AV, Druzilovskii DS, Pogodin PV, Poroikov VV* (2014) Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chem Heterocycl Comp* 50: 444–457.
<https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
151. *Hu X-B, Duan T-T, Liu J, Zhu G-L, Cao Z-H, Feng S-L* (2020) Effect of vitamin D supplementation on pancreatic β -cell destruction and type 1 diabetes. *Chin Med J (Engl)* 134: 41–43.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001239>
152. *Carlberg C, Muñoz A* (2022) An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol* 79: 217–230.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.05.018>
153. *Peng J, Liu Y, Xie J, Yang G, Huang Z* (2020) Effects of vitamin D on drugs: Response and disposal. *Nutrition* 74: 110734.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110734>
154. *Tiller JWG* (2013) Depression and anxiety. *Med J Aust* 199: S28-S31.
<https://doi.org/10.5694/mja12.10628>
155. *Huang Y-Y, Gan Y-H, Yang L, Cheng W, Yu J-T* (2024) Depression in Alzheimer's Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. *Biol Psychiatry* 95: 992–1005.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008>
156. *Krynicky CR, Uptegrove R, Deakin JFW, Barnes TRE* (2018) The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 137: 380–390.
<https://doi.org/10.1111/acps.12873>
157. *Sangha A, Quon M, Pfeffer G, Orton S-M* (2023) The Role of Vitamin D in Neuroprotection in Multiple Sclerosis: An Update. *Nutrients* 15: 2978.
<https://doi.org/10.3390/nu15132978>

158. *Gatera VA, Lesmana R, Musfiroh I, Judistiani RTD, Setiabudiawan B, Abdulah R* (2021) Vitamin D Inhibits Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation in A549 Cells by Downregulating Inflammatory Cytokines. *Med Sci Monit Basic Res* 27: e931481.
159. *Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, Akhondzadeh S, Benedetti F, Caneo C, Cramer H, Cribb L, de Manincor M, Dean O, Deslandes AC, Freeman MP, Gangadhar B, Harvey BH, Kasper S, Lake J, Lopresti A, Lu L, Metri N-J, Mischoulon D, Ng CH, Nishi D, Rahimi R, Seedat S, Sinclair J, Su K-P, Zhang Z-J, Berk M* (2022) Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry* 23: 424–455.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
160. *Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszewicz J, Phudowski P, Jones G* (2018) Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9: 550.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
161. *Carlberg C, Haq A* (2018) The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol* 175: 12–17.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>
162. *Carlberg C* (2019) Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients* 11: 676.
<https://doi.org/10.3390/nu11030676>
163. *Beck J, da Silva Teixeira S, Harrison K, Phillips G, He Y, Sisley S* (2022) Paraventricular Vitamin D Receptors are required for glucose tolerance in males but not females. *Front Endocrinol* 13: 869678.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869678>
164. *Liang Q, Cai C, Duan D, Hu X, Hua W, Jiang P, Zhang L, Xu J, Gao Z* (2018) Postnatal Vitamin D intake modulates hippocampal learning and memory in adult mice. *Front Neurosci* 12: 141.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00141>

Neurosteroid Hormone Vitamin D: Modern Prospects

**A. S. Lebedev^{a, b, c}, A. D. Shevlyakov^b, N. P. Ilyin^{a, c}, D. S. Galstyan^{a, c}, N. I. Golushko^c,
and A. V. Kaluev^{a, b, c, *}**

^a*Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health, St. Petersburg, Russia*

^b*Neurobiology Department, Research Center for Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia*

^c*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: avkalueff@gmail.com*

Vitamin D (calciferol) is a key vitamin, playing an important role in the regulation of the musculoskeletal, immune, cardiovascular and nervous systems. Vitamin D deficiency is a risk factor for multiple brain disorders. Data are also accumulating on the neuroprotective properties of vitamin D, its ability to improve neuronal function and reduce brain disorders. Here, we focus on the latest clinical and preclinical (rodents and zebrafish) data on the role of vitamin D as a neurosteroid hormone, its role in regulating the synthesis and functions of neurotransmitters and neurotrophic factors. A better understanding of the role of vitamin D in brain function may lead to new approaches to the treatment and prevention of vitamin D deficiency-related brain disorders.

Keywords: vitamin D, nervous system, biomedicine, pathologies, traditional and experimental models