

КОСТНЫЕ И ВНЕКОСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D, А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ЕГО ДЕФИЦИТА

Общеизвестна решающая роль витамина D в поддержании здоровья опорно-двигательной системы. С учетом высокой распространенности нарушений кальций-фосфорного обмена в данной статье мы рассмотрим некоторые аспекты дисфункции метаболизма костей, вызванные дефицитом витамина D. Кроме того, недавние исследования показали, что внекостные эффекты витамина D так многообразны и значительны, что позволяют трактовать его роль в организме как глобального регулятора гомеостаза организма. В связи с этим в настоящем обзоре мы проанализируем и обобщим плеiotропные эффекты витамина D, касающиеся его влияния на самые разные органы и системы организма, а также приведем результаты некоторых исследований, убедительно продемонстрировавших, что оптимальный уровень витамина D в крови оказывает благотворное влияние на здоровье и защищает организм человека от множества болезней цивилизации. Будут рассмотрены подходы по медикаментозной коррекции недостаточности или дефицита витамина D, приведен клинический случай, показывающий трудности диагностики и лечения гиповитаминоза D.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, плеiotропные эффекты, аналоги витамина D.

V.V. SALUKHOV, MD, Prof., E.A. KOVALEVSKAYA, V.V. KURBANOVA
S.M. Kirov Military Medical Academy

OSTEAL AND EXTRAOSTEAL EFFECTS OF VITAMIN D AND ITS OPPORTUNITIES OF MEDICATION CORRECTION OF ITS DEFICIENCY
A well-known crucial role of Vitamin D is in the maintenance of musculoskeletal system. In terms of high prevalence of violations of calcium-phosphorus metabolism, in the following article we will touch upon some aspects bone metabolic dysfunction, caused by Vitamin D deficiency. Moreover, recent researches reveal that the great amount of Vitamin D and their importance lead us to calling it a global regulator of homeostasis of human body, so below we are to analyze and generalize the pleiotropic effects of Vitamin D, concerning its influence on organs and systems of organs. Also in this article we bring up the results of some researches, which have persuasively demonstrated that the optimal level of Vitamin D in blood has a positive effects on a humans health and protects it from many more diseases of civilization. Futhermore, there are going to be regarded various methods for medication correction of vitamin D deficiency, and one clinical case of an inadequate diagnosis and treatment of hypovitaminosis D.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, pleiotropic effects, vitamin D analogs.

В многочисленных исследованиях последнего десятилетия было убедительно показано, что обеспеченность организма человека достаточным количеством витамина D не только влияет на состояние здоровья скелета и мышечной ткани, но и существенным образом определяет профилактику заболеваний других органов и систем.

Открытие витамина D принадлежит британскому фармакологу Эдварду Мелланби, который в 1919 г. описал образование некоего «антирахитического вещества» при облучении ультрафиолетом кожи. Структура витамина D описана немецким ученым Адольфом Виндаусом, за что в 1928 г. ему была вручена Нобелевская премия по химии. До 80-х гг. прошлого века роль витамина D сводилась исключительно к антирахитическому средству для детей, а содержание этого витамина у взрослых не вызывало ни научного, ни практического интереса. Однако в настоящее время после открытия рецепторов к витамину D в различных органах и тканях можно говорить об эпохе ренессанса в его изучении [1, 2]. Все больше исследуются плеiotропные – внекостные – эффекты витамина D, в результате чего обнаружена взаимосвязь между его

дефицитом и различными метаболическими нарушениями, заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, репродуктивной и других систем. Благодаря этим работам, в настоящее время недостаточное количество витамина D представляется далеко не только как одна из главных причин остеопороза, но и как комплексная проблема для всего метаболизма, ассоциированная с развитием онкологических заболеваний, ожирения и сахарного диабета и др. [2].

По данным масштабных эпидемиологических исследований, проводимых во всем мире, выяснилось, что дефицит витамина D у взрослых широко распространен как в странах северных широт, так и в благополучных южных странах вне зависимости от уровня инсоляции [3–5]. Например, 60 и 72% постменопаузальных женщин в Канаде и Индонезии соответственно страдают гиповитаминозом D [6, 7]. Значительный дефицит кальцидиола (менее 10 нг/мл) очень распространен в странах Южной Азии и на Ближнем Востоке [8, 9]. В России, по данным различных отечественных исследований, ситуация сопоставима с мировыми трендами – дефицит кальцитриола наблюдается в различных регионах и во всех возрастных группах [10–14].

Положение дел в нашей стране усугубляется еще и тем, что большая часть Российской Федерации расположена севернее широты 35-й параллели, в результате чего из-за угла падения солнечных лучей витамин D в коже человека не вырабатывается с ноября по март, вне зависимости от продолжительности пребывания на солнце [15, 16].

ВИТАМИН D И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

В соответствии с исторической традицией витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов, причем под витамином D понимают целую группу родственных веществ – секостероидов (витамины D₁, D₂, D₃, D₄, D₅). В отличие от других витаминов, витамин D поступает в организм в метаболически неактивной форме и имеет специфические рецепторы, локализованные в ядрах клеток многих органов и тканей, демонстрируя, таким образом, свойства стероидного гормона (или D-гормона).

Гормональной активностью обладает его дважды гидроксильная форма – кальцитриол – продукт эндогенного превращения витамина D₃ (холекальциферола). Холекальциферол имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка) (табл.).

Таблица. Метаболиты витамина D и его источники

Животного происхождения	Растительного происхождения
7-дегидрохолестерин (предшественник)	эргостерол (предшественник)
холекальциферол (витамин D ₃)	эргокальциферол (витамин D ₂)
кальцидиол (25-гидроксивитамин D ₃) 25(OH)D	эркальцидиол (25-гидроксивитамин D ₂)
кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D ₃) 1,25(OH) ₂ D	эркальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D ₂)

Все остальные продукты питания практически лишены витамина D. В связи с этим в ряде стран его специально добавляют в некоторые продукты, например в молоко, фруктовые соки, маргарин. Напротив, витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм только с растительными продуктами питания (хлеб, молоко), причем весьма ограниченно [15, 17]. Эндогенное образование витамина D₃ – многофазный процесс, состоящий из нескольких стадий:

- биосинтеза сквалена и холестерина;
- превращения холестерина в провитамин D₃ – 7-дегидрохолестерин;
- образования провитамина D₃ в ходе неферментативной фотохимической реакции, зависимой от ультрафиолета;
- термической трансформации провитамина D₃ в витамин D₃ [15].

Синтезируясь в коже или поступаая в организм с пищей, витамин D преобразуется в более активные метаболиты путем сложных превращений в печени и почках. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы превращается в 25-гидроксисхолекальциферол (кальцидиол) (25 (OH) D), являющийся основной формой. Затем, после поступления кальцидиола в почки, путем циркуляции в крови вместе с витамином D-связывающим белком – транскальциферином 25 (OH) D повторно гидроксильруется на уровне митохондрий с помощью фермента α1-гидроксилазы в наиболее активный метаболит – 1,25-дигидроксикальциферол и 24,25-дигидроксикальциферол.

В настоящее время недостаточное количество витамина D представляется далеко не только как одна из главных причин остеопороза, но и как комплексная проблема для всего метаболизма, ассоциированная с развитием онкологических заболеваний, ожирения и сахарного диабета и др.

При достаточной и регулярной инсоляции потребность в витамине D полностью обеспечивается фотохимическим синтезом его в коже. Именно фотохимические стадии во многих аспектах являются определяющими и лимитирующими в деятельности D-гормональной системы. Пищевой источник витамина D выполняет лишь компенсирующую роль в случаях эндогенного дефицита. Активность фотохимических стадий синтеза кальцитриол находится в прямой зависимости от интенсивности, а также спектрального состава УФ-облучения и в обратной – от степени пигментации (загара) кожи. Наличие пигмента при сформированном загаре существенно увеличивает время достижения максимума накопления провитамина D в коже, вместо 15 минут – 3 часа. Летний загар и зимняя депигментация людей в северных широтах позволяют регулировать интенсивность образования витамина D в коже [3, 15].

Эффекты витамина D многогранны. Это обусловлено тем, что рецепторы к витамину D (VDR) выявлены более чем в 40 тканях организма человека [2]. Лишь некоторые клетки, такие как эритроциты, гладкомышечные клетки матки, клетки Пуркинью головного мозга, не имеют VDR [1, 15]. Этим и обусловлена множественность точек приложения кальцитриола.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН И ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ (КОСТНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

Нарушения обмена кальция (Ca) различного генеза имеют широкую распространенность и разнообразную клиническую картину, причем проявления изменений метаболизма Ca дебютируют уже в далеко зашедших случаях, и их коррекция требует длительной, дорогостоящей и не всегда успешной терапии. Основной причиной

нарушений метаболизма кальций-фосфорного обмена является дефицит витамина D [18].

Кальций-фосфорный обмен в организме находится под регуляторным воздействием многокомпонентной гормональной системы, важнейшими звеньями которой являются: витамин D и его активная форма кальцитриол, паратиреоидный гормон (ПТГ), тиреокальцитонин, а также гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других [19, 20]. ПТГ – один из главных регуляторов гомеостаза Ca, фосфора и костного метаболизма. Синтезируется паратиреоцитами околотитовидных желез. При снижении уровня Ca по механизму отрицательной обратной связи происходит увеличение секреции ПТГ, что повышает уровень ионизированного Ca в крови. Под влиянием ПТГ в костной ткани возникает стимуляция костной резорбции путем активации остеокластов и остеоцитов, с последующей мобилизацией Ca из костного депо.

Функциональным антагонистом ПТГ является кальцитонин – гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы [21]. Его основная биологическая роль – снижение Ca в крови, а орган-мишень кальцитонина – костный матрикс. При повышении в крови уровня Ca по принципу отрицательной обратной связи происходит стимуляция секреции кальцитонина, что вызывает торможение костной резорбции за счет снижения активности и количества остеокластов, повышение выведения Ca и фосфора в почечных канальцах, усиление отложения Ca в костную ткань.

Кальцитриол необходим для развития и поддержания функций опорно-двигательного аппарата в течение всей жизни человека. Без кальцитриола усваивается только 10–15% Ca из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при нормальном содержании витамина D всасывается 30–40% и 80% соответственно [22]. Кальцитриол связывается со специфическими рецепторами энтероцитов и обеспечивает активный перенос ионизированного Ca из клеток кишечника в межклеточное пространство [23].

Кроме этого, получены доказательства наличия у витамина D анаболического эффекта в отношении скелета: он стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста- β и инсулиноподобный фактор роста – 2, а также повышает плотность рецепторов к соматомедину С, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Одновременно происходит ускорение синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса (остеокальцина и остеопонтинина), которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани. Наряду с этим, синтез минорного активного метаболита витамина D – 24,25-дигидроксикальциферола – имеет большое значение для ускорения заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, что повышает плотность костей. Также кальцитриол – один из ключевых эндокринных факторов регуляции образования ПТГ, оказывающий прямое супрессивное влияние на синтез и высвобождение ПТГ, а также подавляющий его эффекты на кость [24]. Имеются данные, что витамин D повышает

уровень матричной рибонуклеиновой кислоты кальцитонина и снижает образование предшественника ПТГ [15, 16]. При значениях 25(OH) D менее 30 нг/мл достоверное снижение абсорбции кальция в кишечнике сопровождается повышением секреции ПТГ. При этом ПТГ увеличивает канальцевую реабсорбцию Ca и повышает продукцию в почках кальцитриола из кальцидиола, а также стимулирует остеобласты, которые активируют трансформацию преостеокластов в остеокласты, что приводит к остеопении и повышению риска переломов [22]. Таким образом, под действием кальцитриола в костной ткани идут два, с одной стороны разнонаправленных, а с другой – взаимосвязанных процесса.

Холекальциферол имеет как эндогенное происхождение (синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей из предшественника 7-дегидрохолестерина), так и экзогенное (из животной пищи: рыбьего жира, печени, яичного желтка)

Остеокласты осуществляют резорбцию кости, обеспечивая повышение сывороточного уровня кальция и фосфора с последующим образованием гидроксиапатитов. В то же время посредством активации остеобластов кальцитриол усиливает синтез остеокальцина, остеопонтинина, коллагена, необходимых для минерализации и функционирования вновь формирующейся кости [24]. VDR выявлены в поперечнополосатых и гладкомышечных волокнах. Действие гормона, опосредованное данными рецепторами, направлено на регуляцию процессов роста и дифференцировки клеток в этих системах [25, 26]. Витамин D регулирует метаболизм кальция в мышечной ткани, контролируя тем самым акт сокращения и расслабления мышц. Скелетные миоциты экспрессируют VDR, при этом возрастное ослабление мышечной силы, а соответственно, и повышенная склонность к падениям объясняются как снижением плотности этих рецепторов или их аффинности, так и падением концентрации кальцитриола в крови. У лиц пожилого возраста выявлена положительная корреляция между мышечной силой и концентрацией витамина D в сыворотке крови. Так, скорость ходьбы и сила проксимальных мышц достоверно повышается при увеличении концентрации кальцидиола с 4 до 16 нг/мл и продолжает повышаться до уровня более 40 нг/мл. Метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что повышение поступления витамина D в организм снижает риск падений на 22% (OR 0,78, 95% CI 0,64–0,92) по сравнению с приемом только препаратов Ca или плацебо [24]. Другими словами, дефицит витамина D определяет уменьшение мышечной силы, особенно в проксимальных группах мышц, трудности при ходьбе, дегенерацию мышечных волокон (саркопения), развитие нервно-мышечного дефицита, нарушение походки, потерю устойчивости тела в пространстве, нарушение равновесия. В сочетании с замедленной реакцией совокупность этих измене-

ний ведет к падениям, обусловленным не обмороками, а двигательными расстройствами.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Имеются данные о нейропротекторном действии и влиянии витамина D на когнитивную функцию. Установлено, что кальцитриол способен проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и связываться с VDR. Ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах головного мозга, глиальных клетках, в спинном мозге и периферической нервной системе, но максимальное их количество наблюдается в таламусе, гипоталамусе, коре головного мозга, гиппокампе – участках, отвечающих за когнитивную функцию [17]. По данным исследований D. Llewellyn и D. Lee, обнаружена прямая корреляция между нарушением когнитивной функции и степенью дефицита витамина D. Обследовано 3113 мужчин пожилого возраста, у пациентов со сниженным уровнем кальцидиола отмечалась более низкая скорость обработки данных и ответов на психологические тесты [26, 27]. Обнаруженный феномен авторы связывают с нейропротекторным действием кальцитриола, который обусловлен, по-видимому, подавлением уровня ионизированного Ca в клетках мозга. В результате снижения уровня Ca в клетках нейроны более эффективно защищаются от токсического повреждения. Кроме того, витамин D способен ингибировать фермент гамма-глутамилтранспептидазу, отвечающий за деградацию глутатиона – важнейшего фактора антиоксидантной защиты нейронов. Таким образом, кальцитриол вызывает снижение пероксида водорода и, усиливая антиоксидантную защиту мозга, оказывает дополнительную нейропротекторную активность. Также доказано участие витамина D в созревании и дифференцировке нервной ткани посредством регуляции синтеза нейротрофических агентов (фактор роста нервов и глиальный нейротрофический фактор) [17, 28].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ИММУНИТЕТ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Через различные механизмы кальцитриол регулирует специфический и неспецифический иммунитет. VDR идентифицированы в активированных пролиферирующих Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, но не обнаружены в лимфоцитах, которые находятся в состоянии покоя. Наличие VDR установлено также в клетках трансформированных линий лимфоцитов. Рецепторные белки, специфические для кальцитриола, обнаружены также в клетках тимуса, моноцитарно-макрофагальной линии легких и костного мозга. Клетки моноцитарно-макрофагальной линии содержат незначительное количество рецепторного белка к кальцитриолу. Высокая концентрация рецепторного белка обнаружена в CD8 лимфоцитах, значительное его количество присутствует в CD4-лимфоцитах. Доказано активное участие витамина D в регуляции иммуногенеза и клеточной пролиферации.

Таким образом, витамин D оказывает влияние практически на все механизмы неспецифической защиты, а также на иммунную систему организма в целом. Кальцитриол непосредственно модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-клеток, замедляет созревание дендритных клеток, дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и костимулирующих молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов и др. Учитывая высокую иммуномодулирующую эффективность витамина D, считают, что его уровень в организме является важнейшим фактором, который путем стимуляции иммунной системы может эффективно снижать интенсивность течения аутоиммунных заболеваний, таких как склероз, артрит, ювенильный диабет, склеродермия, а также оказывать положительный эффект при трансплантации органов [15, 30].

На экспериментальных моделях установлено, что витамин D способен предотвращать развитие и уменьшать выраженность клинических проявлений таких заболеваний, как рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [31].

Иммуномодулирующее, антипролиферативное и продифференцирующее влияние кальцитриола обуславливает и его противоопухолевый эффект. Это подтверждается многочисленными данными различных исследований [32]. В клинических испытаниях, проводимых в течение четырех лет, установлено, что назначение витамина D в дозе 1100 международных единиц (МЕ) приводит к снижению относительного риска развития рака на 60%.

Кальций-фосфорный обмен в организме находится под регуляторным воздействием многокомпонентной гормональной системы, важнейшими звеньями которой являются: витамин D и его активная форма кальцитриол, паратиреоидный гормон, тиреокальцитонин, а также гормон роста, половые гормоны, пролактин, инсулин и ряд других

Заболеваемость раком поджелудочной железы в выборке более чем из 120000 человек снизилась на 43%. А проведенное эпидемиологическое исследование, включившее не менее 4 млн человек в 13 странах, показало весьма значительное различие в заболеваемости раком между «более солнечными» и «менее солнечными» странами [33]. По данным W.B. Grant, выявлена обратная корреляция между образованием витамина D под воздействием ультрафиолета и частотой заболеваемости различными видами злокачественных новообразований (шейки матки, молочной железы, мочевыводящих путей, предстательной железы, сигмовидной кишки, матки, верхних отделов желудочно-кишечного тракта и др.) [34]. В результате рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проводимого в течение 4 лет у 1179 женщин постменопаузального возраста, установлена связь между тера-

пией витамином D и снижением частоты возникновения и смертности от различных видов рака [35]. Вместе с тем нельзя не отметить и наличие исследований, не показавших достоверных корреляций между терапией витамином D и снижением риска онкологических заболеваний. Как, впрочем, отсутствуют и убедительные объяснения противоопухолевой эффективности витамина D. Противоречивость имеющихся данных требует проведения дальнейших исследований в этой области.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И МАССУ ТЕЛА

По данным многих доклинических исследований, установлено значение витамина D в патогенезе обоих типов сахарного диабета. У пациентов с сахарным диабетом более выражен гиповитаминоз D, чем у здоровых [19, 36]. В β -клетках ткани поджелудочной железы, как и в клетках иммунной системы, присутствуют VDR и витамин D-связывающий белок [37]. Вероятно, эффект кальцитриола на клетки поджелудочной железы может быть обусловлен прямой регуляцией витамином D внутриклеточного уровня Ca и, соответственно, секреции инсулина. В связи с этим изменение в состоянии VDR или изменение концентрации вне- и внутриклеточного Ca в условиях дефицита кальцитриола могут оказывать неблагоприятное воздействие на функциональное состояние β -клеток, приводя к уменьшению синтеза и продукции инсулина [37]. В результате ряда исследований установлено снижение риска развития сахарного диабета 1 типа (СД1) у детей при регулярном назначении витамина D. В Финляндии 10366 детей наблюдались в течение 31 года, при этом ежедневно в течение первого года жизни они получали 2000 МЕ. Доказано, что риск развития СД1 у обследуемых снизился на 80% (RR = 0,22; 95% CI 0,05–0,89), а среди детей с дефицитом кальцитриола этот риск был повышен на 200% (RR = 3,0; 95% CI 1,0–9,0) [24]. В отличие от СД1, сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой заболевание, в основе которого лежит не только дефект секреции инсулина β -клетками, но и инсулинорезистентность [37]. При СД2 витамин D увеличивает чувствительность клеток к инсулину и снижает реакцию воспаления в тканях поджелудочной железы [38]. С помощью клинических исследований установлено, что гиповитаминоз D является фактором риска для развития инсулинорезистентности вне зависимости от наличия ожирения. На основании полученных данных становится очевидным, что кальцитриол может не только участвовать в регуляции продукции инсулина в поджелудочной железе, но и контролировать чувствительность тканей к действию инсулина. Все это позволяет рассматривать дефицит витамина D как дополнительный фактор риска развития сахарного диабета [15, 37].

По результатам анализа многих исследований замечено частое сочетание недостаточности витамина D и избытка массы тела как у детей, так и у взрослых [39–41]. По-видимому, данный феномен можно объяснить секве-

страцией витамина D в подкожных жировых тканях организма и, как следствие, снижением его биодоступности [42].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ряд клинических и эпидемиологических исследований доказали зависимость между дефицитом кальцитриола и такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные кальцификации, нарушения мозгового кровообращения [43–45]. Недостаточность витамина D приводит к изменению гладкомышечных клеток стенки сосудов и ее кальцификации, дисфункции эндотелия, увеличению перекисного окисления липидов и факторов воспаления. Рецепторы к витамину D обнаружены во всех клетках сердечно-сосудистой системы. Более того, клетки эндотелия, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов способны производить фермент α 1-гидроксилазу, которая превращает кальцидиол в активный кальцитриол [46].

Установлено влияние кальцитриола на течение гипертонической болезни. При добавлении витамина D к антигипертензивной терапии больных с артериальной гипертензией происходит более значимое снижение систолического артериального давления [19]. По результатам популяционного исследования NHANES в США (National Health and Nutrition Examination Survey) при оценке данных 27 153 пациентов выявлена взаимосвязь дефицита витамина D (уровень у обследованных составлял менее 20 нг/мл) и повышения частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления по сравнению с пациентами с нормальным уровнем кальцитриола [47].

Доказано участие витамина D в созревании и дифференцировке нервной ткани посредством регуляции синтеза нейротрофических агентов (фактор роста нервов и глиальный нейротрофический фактор)

В ряде исследований показано, что проживание в северных широтах повышает риск повышения артериального давления и сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с артериальной гипертензией, получавших воздействие ультрафиолетовыми лучами на протяжении 3 месяцев более 3 раз в неделю, уровень кальцитриола повышался примерно на 180%, и артериальное давление, как систолическое, так и диастолическое, снижалось на 6 мм рт. ст. Доказанным вкладом в нормализацию артериального давления является подавление витамином D синтеза ренина в клетках юктагломерулярного аппарата почки [24, 49, 50]. Было показано, что витамин D уменьшает экспрессию гена ренина через рецептор-зависимый механизм, таким образом, уменьшая концентрации ренина и ангиотензина II, что в итоге приводит к снижению выработки альдостерона и улучшению течения артериальной гипертензии [51, 52]. Однако, по данным метаа-

нализа, проведенного Beveridge и соавторами, не выявлено связи между снижением артериального давления и применением витамина D в различных группах пациентов [47]. Полученные данные по антигипертензивным эффектам витамина D требуют уточнения в дальнейших исследованиях.

Дефицит кальцитриола ассоциирован с более высокой частотой сердечной недостаточности и с повышенным уровнем провоспалительных показателей в сыворотке крови, включая С-реактивный белок и интерлейкин-10. Имеются убедительные доказательства влияния воспаления в патогенезе развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Витамин D снижает активность воспалительного процесса посредством нескольких механизмов, включая ингибирование простагландина и циклооксигеназы-2, а также улучшая регуляцию противовоспалительных цитокинов [53, 54]. По результатам обследования 348 пациентов при проведении коронарографии обнаружена взаимосвязь между снижением уровня кальцитриола в крови и повышением противовоспалительных маркеров [55]. Согласно результатам другого исследования отмечена четкая взаимосвязь между дефицитом кальцитриола и более высокой частотой фибрилляции предсердий: в группе пациентов с содержанием кальцитриола менее 20 нг/мл частота нарушений ритма была вдвое выше, чем в контрольной группе [56].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ

Противовоспалительные свойства витамина D могут быть полезны пациентам с бронхиальной астмой, поскольку в некоторых исследованиях показано, что кальцитриол способствует ремиссии этого заболевания. Предположительно, этот эффект обусловлен следующими механизмами: кальцитриол, воздействуя на VDR в легких, повышает местный иммунитет, снижает воспаление, уменьшает гиперплазию и усиливает влияние экзогенных стероидов. Напротив, снижение уровня витамина D коррелирует с более высокой частотой выявления бронхиальной астмы или с ухудшением ее контроля [57]. Показано, что кальцитриол снижает синтез эпителиальных клеток и легочных фибробластов профиброзного фенотипа, а его дефицит способствует развитию фиброза легких [19].

Следует отметить, что наличие гиповитаминоза D коррелирует с повышением числа респираторных инфекций и обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Наряду с этим, еще не получено репрезентативных данных в поддержку теории, что нормализация уровня кальцитриола у пациентов с обструктивными заболеваниями бронхиального дерева может способствовать улучшению течения как самого заболевания, так и его осложнений. Таким образом, вероятная польза восполнения витамина D для перспективного предотвращения структурных изменений гладких миоцитов дыхательных путей требует дальнейшего изучения [58].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D И СТЕАТОГЕПАТИТ

На сегодняшний день имеются эпидемиологические доказательства взаимосвязи гиповитаминоза D с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Низкие уровни содержания кальцитриола ассоциируются с наличием и тяжестью жирового гепатоза, выраженностью воспалительных поражений и у детей, и у взрослых [59, 60].

На экспериментальных моделях установлено, что витамин D способен предотвращать развитие и уменьшать выраженность клинических проявлений таких заболеваний, как рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка, ревматоидный артрит

Результаты, полученные при проведении некоторых экспериментальных исследований, указывают на благоприятное действие витамина D в отношении коррекции воспаления и угнетения фиброгенеза в печеночной ткани, уменьшения инсулинорезистентности клеток печени, вероятно, посредством связывания с определенной VDR в печени [61]. Также обоснованием применения препаратов витамина D при НАЖБП является его влияние на иммунную систему, включая противовоспалительные и антифиброзные эффекты, за счет подавления продукции тромбоцитарных факторов роста, коллагена, тканевых ингибиторов металлопротеиназ [62, 63]. Однако результаты большинства исследований применения витамина D в комплексной терапии НАЖБП и стеатогепатита, несмотря на различные дизайны этих исследований, остаются спорными, а общее количество рандомизированных клинических исследований применения кальцитриола в дополнение в терапии НАЖБП и стеатогепатита весьма ограничено [64–67].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Недостаточность кальцитриола у мужчин тесно связана с патогенезом андрогенного дефицита, ожирения, инсулинорезистентности и достоверно повышает риск общей, сердечно-сосудистой и онкологической смертности мужского населения независимо от возраста. Общеизвестно, что пациенты с андрогенным дефицитом достоверно чаще страдают остеопенией и остеопорозом, и одной из причин этого, казалось бы, парадоксального факта может быть дефицит витамина D [68]. В результате европейского исследования EMAS (2012) установлены корреляции между уровнями кальцитриола и андрогенов у мужчин, доказана положительная корреляционная связь витамина D с уровнем общего и свободного тестостерона и отрицательная с уровнем эстрадиола и лютеинизирующего гормона при поправке на возраст. Недостаточность кальцитриола достоверно ассоциируется у мужчин с компенсированным и вторичным гипогонадизмом. Имею-

щиеся исследования позволяют предположить, что терапия витамином D может повысить уровень тестостерона: у мужчин, включенных в программу снижения веса и дополнительно получавших по 3300 МЕ 25 (ОН)D в день в течение года, доказан более высокий уровень общего, биодоступного и свободного тестостерона, чем у пациентов в группе плацебо. Механизмы этого явления еще недостаточно изучены [68].

VDR обнаружены и в человеческих сперматозоидах. В исследовании выявлено влияние кальцитриола на фосфорилирование спермальных белков, приводящее к повышению жизнеспособности сперматозоидов. У мужчин уровень кальцитриола определяет качественные и количественные параметры эякулята, в том числе подвижность и морфологию сперматозоидов. Выявлена взаимосвязь между низким уровнем 25(ОН)D и снижением количества подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов. Также нельзя забывать, что Са, в обмене которого витамину D отводится одна из ключевых ролей, играет важную роль и в мужской репродуктивной системе, где он необходим для обеспечения подвижности сперматозоидов и активации акросомальной реакции [15, 22]. На сегодняшний день крупных рандомизированных исследований недостаточно для того, чтобы можно было однозначно указать механизмы негативного влияния недостаточности витамина D на созревание и состояние сперматозоидов, но можно предположить, что витамин D играет важную роль в процессах внетестикулярного созревания сперматозоидов, воздействуя на капацитацию и модулируя жизнеспособность половых клеток [69].

Недостаточность витамина D приводит к изменению гладкомышечных клеток стенки сосудов и ее кальцификации, дисфункции эндотелия, увеличению перекисного окисления липидов и факторов воспаления

Поскольку VDR и фермент 1 α -гидроксилаза обнаружены в гипофизе и тканях репродуктивных органов, включая яичники, матку, плаценту и яички, очевидна ассоциация роли витамина D и с репродуктивным здоровьем женщин. В настоящее время установлен целый ряд возможных неблагоприятных последствий для фертильности женщин, связанных с низкой обеспеченностью кальцитриолом. Дефицит кальцитриола женщин ассоциируется с более низкой рождаемостью и повышенным риском развития неблагоприятных исходов беременности [72]. Кальцитриол имеет отношение к гастрюляции, ткане- и органогенезу, модулируя развитие плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни. У матерей с низким уровнем витамина D в сыворотке крови во время беременности дети чаще болеют хроническими заболеваниями, такими как астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, инсулинорезистентность, шизофрения и др. Повышение артериального давления во время бере-

менности, и особенно преэклампсия, является наиболее изученным осложнением течения беременности, связанным с дефицитом витамина D у женщин. Вместе с тем до конца не ясно, как дефицит кальцитриола усугубляет патофизиологические процессы, которые вызывают преэклампсию. Возможно, это обусловлено его кальций-регулирующей функцией, а также регулированием материнских и плацентарных иммунологических и воспалительных реакций. При назначении витамина D доказан его защитный эффект для профилактики эклампсии. Использование дополнительно кальцидиола в начале беременности способствовало снижению заболеваемости и тяжести гестационного сахарного диабета. Merewood с соавт. (2009) доказали обратную связь количества случаев кесарева сечения и содержания кальцитриола у 253 женщин. Женщины с уровнями 25(ОН) D менее 15 нг/мл родоразрешались путем кесарева сечения почти в четыре раза чаще. Убедительным доказательством того, что достаточное содержание кальцидиола может защитить от преждевременных родов, является и исследование Hollis B.W. и Ozkan, которые показали более высокую частоту беременности и имплантации при высоком уровне 25(ОН)D в фолликулярной жидкости [70].

В результате полученных и систематизированных данных о распространении дефицита витамина D, его костных и внекостных эффектах, а также его роли в различных метаболических реакциях и регуляторных механизмах органов и систем организма Российской ассоциацией эндокринологов сформулированы показания для скрининга, критерии диагностики и алгоритмы терапии гиповитаминоза D. Для диагностики различных нарушений витамина D, несмотря на его многочисленные побочные эффекты, широкий скрининг не показан [15, 16]. Определены группы высокого риска для исследования витамина D: пациенты с заболеваниями костной ткани (рахит, остеопороз, остеомалация, остеопороз), лица старше 60 лет, ИМТ более 30 кг/м² и пациенты после бариатрических операций, беременные и кормящие женщины, люди с темным оттенком кожи, пациенты со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, недостаточностью печени начиная со II стадии, с синдромом мальабсорбции и гранулематозными заболеваниями, принимающие препараты: глюкокортикоиды, противогрибковые, противовирусные, противосудорожные.

Оценка статуса витамина D проводится путем определения 25 (ОН) D ввиду того, что это его основная форма с длительным периодом полужизни, отражающая суммарное содержание витамина D в организме. Дополнительное определение 1,25 (ОН)₂D необходимо в определенных случаях (нарушения метаболизма фосфора и витамина D, экстраренальной активности α 1-гидроксилазы) [15, 16].

Наряду со систематизацией различных групп риска, появились и более четкие количественные критерии дефицита витамина D. Согласно мнению экспертного сообщества, гиповитаминоз D определяется при уровне 25 (ОН) D в сыворотке крови менее 30 нг/мл (75 нмоль/л),

D-витаминная недостаточность – при 21–29 нг/мл (51–74 нмоль/л), уровень менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л) – определяется как дефицит витамина D, менее 10 нг/мл (менее 49 нмоль/л) – выраженный дефицит [15, 71].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D

По рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол ввиду возможности его накопления в организме и мониторинга концентрации в крови [15, 16]. Препарат относится к нативным препаратам витамина D наравне с эргокальциферолом, применяемым с целью профилактики гиповитаминоза D, и измеряется в МЕ.

Применение активных препаратов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) необходимо лишь в определенных группах пациентов по строгим показаниям: скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, выраженная гипокальциемия

При уровне витамина D менее 20 нг/мл (дефицит) оптимальной схемой лечения является применение колекальциферола в насыщающей дозе 50 000 МЕ в течение 8 недель с последующим переводом на прием по 50 000 МЕ каждые 2 недели при достижении оптимальной концентрации витамина D (более 30 нг/мл) [15, 72]. При отсутствии эффекта от проводимой терапии следует исключить целиакию и стертые формы муковисцидоза. Для лечения недостаточности витамина D используется подобная схема лечения колекальцитриолом, но с менее длительными сроками – насыщение в течение 4 недель [15].

Применение активных препаратов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) необходимо лишь в определенных группах пациентов по строгим показаниям: скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, выраженная гипокальциемия. В отдельных случаях применение активных препаратов витамина D возможно в возрасте старше 65 лет, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, принимающих препараты, нарушающие метаболизм витамина D. Также эти препараты используются в комплексной терапии остеопороза [74]. На фоне проводимой терапии, ввиду высокого риска передозировки, необходим контроль кальция в крови каждую неделю при подборе дозы, далее каждые 3–5 недель.

В заключение мы приведем *клинический пример*, демонстрирующий кажущуюся легкость диагностики и лечения дефицита витамина D. Пациентка М. 50 лет обследовалась амбулаторно по поводу боли диффузного характера в позвоночнике и коленных и локтевых суставах. Больной выполнены рутинные клинические исследо-

вания, также определялись 25 (ОН)D и ПТГ, однако определение Са крови по техническим причинам не выполнено. В результате обследования у пациентки был выявлен сниженный уровень 25 (ОН) D – 14 нг/мл (референсные значения 30–100 нг/мл) и повышенный уровень ПТГ 152,2 пг/мл (референсные значения 15–65 пг/мл). Полученные результаты позволили уверенно диагностировать дефицит витамина D. Согласно рекомендациям пациентке был назначен колекальциферол в дозе 100000 МЕ в неделю с последующим лабораторным контролем уровня 25 (ОН) D через месяц. Однако при контрольных исследованиях уровень витамина D не превышал 23 нг/мл, а ПТГ сохранялся резко повышенным (151,8 пг/мл), что потребовало постепенного увеличения дозы препарата витамина D до 200 000 МЕ (10 мл). На фоне проводимой терапии стойкого эффекта в плане купирования болевого синдрома получено не было – боль то уменьшалась, то усиливалась. И только после этого у пациентки оценили уровень общего Са крови, который составил 3,1 ммоль/л. Выраженная «угрожающая» гиперкальциемия и дальнейшее обследование в условиях стационара позволили диагностировать аденому левой нижней паращитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз. Пациентке выполнено удаление аденомы с последующей нормализацией показателей кальций-фосфорного обмена и купированием болевого синдрома. Приведенный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость выполнения стандартов обследования пациента с нарушениями кальций-фосфорного обмена, показывает важность оценки всех факторов патогенеза этих нарушений. При курации больных с верифицированным дефицитом витамина D, помимо исследования его уровня в сыворотке крови, следует учитывать и состояние ЖКТ, печени и почек, серьезная патология которых может нарушить метаболический путь кальцитриола, а также изменить уровни ПТГ, Са и фосфора, что укажет на наличие другого заболевания.

Изучение роли витамина D в обеспечении здоровья человека сегодня находится в центре внимания ученых. Продолжаются исследования и открываются новые аспекты внекостных эффектов витамина D, которые заставляют взглянуть на его дефицит как на мультисистемную проблему. Своевременная коррекция дефицита витамина D, особенно в группах риска, по-видимому, позволит оптимизировать комплексную патогенетическую терапию у данной когорты пациентов и минимизирует риск развития ассоциированных заболеваний.

Дальнейшее изучение различных плейотропных эффектов витамина D, возможно, станет новым ключом в коррекции хронических заболеваний внутренних органов и систем. Однако для реализации этих перспектив, очевидно, требуется выполнение крупных рандомизированных клинических исследований, которые позволят разработать оптимальные подходы и схемы лечения витамином D при различных хронических заболеваниях.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Шварц Г.Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. *Медицинский совет*, 2015, 18: 102-110./ Shvarts GYa. Vitamin D renaissance: molecular biological, physiological and pharmacological aspects. *Meditsinskiy sovet*, 2015, 18: 102-110.
- Wierzbicka J, Piotrowska A, Żmijewski MA. The renaissance of vitamin D. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61(4): 679-86.
- Richard A, Sabine R, Katharina C. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland. *Quack Lötscher Nutrients*, 2017, 9: 2-11.
- Chunfeng Yun, Jing Chen, Yuna He, Deqian Mao, Rui Wang, Yu Zhang et al. Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women. *Public Health Nutrition*, 2015, 20(10): 1746-1754.
- Доан Тхи Май, Александрова В.А., Чурилов Л.П. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*, 2017, 7(1): 80-88./ Doan Thi Mai, Alexandrova VA, Churilov LP. Vitamin D deficiency in the tropics and subtropics. *Krymskiy Zhurnal Eksperimentalnoy i Klinicheskoy Meditsiny*, 2017, 7(1): 80-88.
- Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, 321(2): 103-111.
- Nettore IC, Albano L, Ungaro P, Colao A, Macchia PE. Sunshine vitamin and thyroid. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2017. Epub. ahead of print. DOI 10.1007/s11154-017-9406-3.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, 2009 Nov, 20(11): 1821.
- El-Hajj Fuleihan G Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences. *Clin Rev Bone Miner Metab*, 2009, 7: 77-79.
- Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатия*, 2010, 2: 2-6./ Vitebskaya AV, Smirnova GE, Ilyin AV. Vitamin D and calcium-phosphorus metabolism in children living in the middle zone of Russia during the maximum insolation period. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2010, 2: 2-6
- Pigarova E, Pleshcheva A, Dzeranova L. Changes in physical function in patients with chronic fatigue syndrome treated with vitamin D. *ENDO 2013*, San Francisco. 15-18 June 2013.
- Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н., Нигматуллина С.Р., Баимкина Э.В., Борисова Л.В., и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста. *Вестник Чувашского университета*, 2012, 3: 441-446./ Markova TN, Markov DS, Markelova TN, Nigmatullina SR, Baimkina EV, Borisova LV, et al. The prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis risk factors in young people. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*, 2012, 3: 441-446.
- Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Капишников А.В., Демидова Д.В. Витамин D3, остеопротегерин и другие гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*, 2012, 4: 23-27./ Verbova AF, Sharonova LA, Kapishnikov AV, Demidova DV Vitamin D3, osteoprotegerin and other hormone-metabolic parameters in women with type 2 diabetes mellitus. *Obesity and Metabolism*, 2012, 4: 23-27.
- Дрыгина Л.Б., Дорофейчик-Дрыгина Н.А., Прохорова О.В. Статус витамина D при формировании остеопороза у пожарных МЧС России. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, 2013, 3: 5-9./ Drygin LB, Dorofeychik-Drygin NA, Prokhorova OV. Vitamin D status in the development of osteodeficiency in EMERCOM firefighters of Russia. *Mediko-biologicheskkiye i Sotsialno-psikhologicheskkiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh*, 2013, 3: 5-9.
- Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. М., 2015. /Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment, prevention. М., 2015.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016./ Devov II, Melnichenko GA. Russian clinical guidelines. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016.
- Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*, 2017, 86(2): 47-62./ Kodentsova VM, Mendel OI, Khotimchenko SA. Physiological needs and effective doses of vitamin D to correct its deficiency. Status update on the problem. *Voprosy Pitaniya*, 2017, 86(2): 47-62.
- Струков В.И. Остеомед – эффективный регулятор минеральной плотности костей и закрытия полостных образований при лечении пресенильного и сенильного остеопороза. *Поликлиника*, 2013, 1(1): 90-91./ Strukov VI. Osteomed is an effective regulator of bone mineral density and closure of cavities in the treatment of presenile and senile osteoporosis. *Polyklinika*, 2013, 1(1): 90-91.
- Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания*, 2013, 11: 27-28./ Reusheva SV, Panicheva EA, Pastukhova S.Yu., Reushev MYu. Role of vitamin D deficiency in human diseases and disorders. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya*, 2013, 11: 27-28.
- Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями. *Клиническая стоматология*, 2015, 4: 72-75./ Domenyuk DA, Davydov BN, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. Change in markers of bone tissue metabolism in blood serum and oral fluid in patients with malocclusions. *Klinicheskaya Stomatologiya*, 2015, 4: 72-75.
- Ерофеев Н.П., Парийская Е.Н. Физиология эндокринной системы. СПб.: СпецЛит, 2013. / Erofeev NP, Pariyskaya EN. Physiology of the endocrine system. Spb.: SpetsLit, 2013.
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю. Остеопороз: лечение и профилактика. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, вне-скелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 38: 15. /Belaya Zhe, Belova KYu, Bordakova EV, Gilmanov AZH, Gurkina EYu. Osteoporosis: treatment and prevention. Vitamin D in the therapy of osteoporosis: its role in combination with drugs for the treatment of osteoporosis, extra-skeletal events. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 38: 15.
- Ершова О.Б., Белова К.Ю., Назарова А.В. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? *РМЖ*, 2011, 12(19): 720-722./ Ershova OB, Belova KYu, Nazarova AV. Calcium and vitamin D: how much we know about them? *RMJ*, 2011, 12(19): 720-722.
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций. *Практическая медицина*, 2014, 9: 12-18./ Maltsev SV, Mansurova GSh. Vitamin D metabolism and ways of implementation of its basic functions. *Practicheskaya Medicina*, 2014, 9: 12-18.
- Громова О.А., Трошин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D. *Медицинский совет*, 2016, 1: 12-21./ Gromova OA, Troshin IYu, Spirichev VB. Genome-wide view of vitamin D receptor binding sites. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 1: 12-21.
- Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 2009, 22(3): 188-195.
- Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendelton N, O'Neill TW, O'Connor DB. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2009, 80: 722-729.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Нейростероидные эффекты витамина D. Роль в педиатрии. *Фарматека*, 2015, 11: 12-21./ Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV. Vitamin D neurosteroid effects. The role in pediatrics. *Pharmateka*, 2015, 11: 12-21.
- Квашнина Л.В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей. *Здоровье ребенка*, 2013, 7(50): 134-138./ Kvashnina LV. Immunomodulatory effects of vitamin D in children. *Zdorovye Rebenka*, 2013, 7(50): 134-138.
- Пигарова Е.А., Пleshcheva А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология*, 2015, 1: 62-66./ Pigarova EA, Pleshcheva AV, Dzeranova LK. Vitamin D impact on the immune system. *Immunologiya*, 2015, 1: 62-66.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013, 5(1): 111-148.
- Громова О.А., Трошин И.Ю. Физиологическая модель взаимосвязи витамина D3 с онкологическими заболеваниями: данные доказательной медицины. *Всероссийский журнал для врачей всех специальностей. Terre Medic Nova*, 2009, 2: 42./ Gromova OA, Troshin IYu. Physiological model of link between vitamin D3 and cancer: evidence-based medicine data. *All-Russian journal for physicians of all specialties. Terre Medic Nova*, 2009, 2: 42.
- Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer. Res.*, 2012, 32(1): 223-236.
- Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B. Epidemiology of vitamin D insufficiency and

- cancer mortality. *Anticancer. Res.*, 2009, 29(9): 3699-3704.
35. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2011, 347(1-2): 106-120.
 36. Каронова Т.Л., Михеева Е.П., Красильникова Е.И., Беляева О.Д., Буданова М.В., Галкина О.В. и др. Дефицит витамина D – фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа у женщин репродуктивного возраста. *Артериальная гипертензия*, 2012, 1(18): 27./ Karonova TL, Mikheeva EP, Krasilnikova EI, Belyaeva OD, Budanova MV, Galkina OV, et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for the development of obesity and type 2 diabetes in women of reproductive age. *Arterialnaya Gipertenziya*, 2012, 1 (18): 27.
 37. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, et al. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian. J. Med. Res.*, 2013, 138(6): 853-860.
 38. Al-Daghri NM, Sabico S, Al-Saleh Y, Aljohani N, Sulimani R, AlOthman AM, et al. Calculated adiposity and lipid indices in healthy Arab children as influenced by vitamin D status. *J Clin Lipidol.*, 2016, 10: 775-781.
 39. Pereira-Santos M, Costa PR, Santos CA, Santos DB, Assis AM. Obesity and vitamin D deficiency: Is there an association? *Obes Rev.*, 2016, 17: 484.
 40. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*, 2013, 36: 260-266.
 41. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*, 2012, 60: 870-874.
 42. Sun Q., An Pan, Frank B. Hu, JoAnn E. Manson, Kathryn M. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke*, 2012, 43(6): 1470-1477.
 43. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2011, 13(5): 170-177.
 44. Forman JP, Jamil B Scott, Kimmie Ng, Bettina F Drake, Elizabeth Gonzalez Suarez, Douglas L Hayden et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*, 2013, 61(4): 779-785.
 45. Поворозник В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2015, 2: 6-14./ Povoroznyuk VV, Snezhitsky VA, Yankovskaya LV, Mailian EA, Reznichenko NA, Mailan DE. The role of vitamin D in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Zhurnal Grodenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2015, 2: 6-14.
 46. Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, Dandu L, Simpson RU. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout Cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*, 2008, 149: 558-564.
 47. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of Vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and meta-analysis incorporating individual. Patient data. *JAMA Intern Med*, 2015, 175: 745-754.
 48. Li YC. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system. *Clin. Chem.*, 2014, 60(3): 561-562.
 49. Jiang P, Zhang WY, Li HD, Cai HL, Liu YP, Chen LY. Stress and vitamin D: Altered vitamin D metabolism in both the hippocampus and myocardium of chronic unpredictable mild stress exposed rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 2091-2098.
 50. Abdi-Ali A, Nicholl DD, Hemmelgarn BR, MacRae JM, Sola DY, Ahmed SB. 25-hydroxyvitamin D status, arterial stiffness and the renin-angiotensin system in healthy humans. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36: 386-391.
 51. Zhang W, Chen L, Zhang L, Xiao M, Ding J, Goltzman D, et al. Administration of exogenous 1,25(OH)2D3 normalizes over activation of the central renin-angiotensin system in 1 α (OH)ase knockout mice. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 184-189.
 52. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: Evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci*, 2016, 12: 721-727.
 53. Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 51-57.
 54. Srikanth P, Chun RF, Hewison M, Jacobs J, Wang Y, Jones KS, et al. Associations of total and free 25OHD and 1,25(OH)2D with serum markers of inflammation in older men. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 2291-300.
 55. Sogomonian R, Alkhwam H, Jolly J, Vyas N, Ahmad S, Haftevani EM, et al. Serum vitamin D levels correlate to coronary artery disease severity: A retrospective chartanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14: 977-982.
 56. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin DW, Wang H, Sha Y, et al. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014, 19: 166-173.
 57. Урай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2012, 3: 116-118./ Ugay LG, Kochetkova EA, Nevzorova VA. Vitamin D and respiratory diseases: molecular and clinical implications. *Dalnevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal*, 2012, 3: 116-118
 58. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014, 170: 547-553.
 59. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*, 2011, 9: 85.
 60. Zhai HL, Wang NJ, Han B, Li Q, Chen Y, Zhu CF, et al. Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: A cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *Br. J. Nutr.*, 2016, 115: 1352-1359.
 61. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-beta signaling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut*, 2015, 64: 791-799.
 62. Abramovitch S, Sharvit E, Weisman Y, Bentov, A., Brazowski E., Cohen, G. et al. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2015, 308: 112-120.
 63. Kitson M.T, Pham A, Gordon A, Kemp W, Roberts SK. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH. *Gut*, 2016, 65: 717-718.
 64. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*, 2014, 47: 70-80.
 65. Lorzand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily alclitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. *Clin. Nutr.*, 2016, 1: 112-113.
 66. Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D (3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010, 51: 2229.
 67. Luger M, Kruschitz R, Kienbacher C. Prevalence of Liver Fibrosis and its Association with Non-invasive Fibrosis and Metabolic Markers in Morbidly Obese Patients with Vitamin D Deficiency. *Obes. Surg.*, 2016, 26: 2425-2432.
 68. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция. *Андрология и генитальная хирургия*, 2013, 4: 36-42./ Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO. Vitamin D, men's health and male reproduction. *Andrologiya i Genitalnaya Khirurgiya*, 2013, 4: 36-42.
 69. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*, 2013, 7 (76): 42-46./ Maltseva LI, Vasilyeva EN. New approaches to assessment of the role of vitamin D in women's reproductive health. *Prakticheskaya Meditsina*, 2013, 7 (76): 42-46.
 70. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
 71. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 3(57): 266-281.
 72. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. *Практическая медицина*, 2017, 5 (106): 18-21./ Maltseva LI, Vasilyeva EN, Denisova TG, Gerasimova LI. Vitamin D status and correction of its deficiency during pregnancy. *Prakticheskaya Meditsina*, 2017, 5 (106): 18-21.
 73. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 2: 14-29. /Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Vitamin D therapy of osteoporosis: its role in combination therapy of osteoporosis, extra-skeletal effects. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2013, 2: 14-29.
 74. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.