



Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ

Том 8 №1 2017

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научно-практический медицинский журнал Медицинский вестник Юга России

Т. 8 № 1 2017
(январь–март)

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор

Профессор, д.м.н. Шлык С.В.

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И.

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л.

Члены редакционной коллегии:

Проф., д.м.н. Амбалов Ю.М.

Проф., д.м.н. Балязин В.А.

Проф., д.м.н. Батюшин М.М.

Проф., д.м.н. Волков А.Г.

Проф., д.м.н. Домбровский В.И.

Проф., д.м.н. Дроботя Н.В.

Доц., д.м.н. Елисеев Д.Н.

Проф., д.м.н. Женило В.М.

Проф., д.м.н. Иванишко Ю.А.

Проф., д.м.н. Кастанаян А.А.

Проф., д.м.н. Коган М.И.

Проф., д.м.н. Кондратенко Т.А.

Проф., д.м.н. Лебеденко А.А.

Проф., д.м.н. Макляков Ю.С.

Проф., д.м.н. Максюков С.Ю.

Проф., д.м.н. Рымашевский А.Н.

Проф., д.м.н. Сизякина Л.П.

Проф., д.м.н. Сикилинда В.Д.

Проф., д.м.н. Солдаткин В.А.

Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Проф., д.м.н. Черкасов М.Ф.

Проф., д.м.н. Шамик В.Б.

Проф., д.м.н. Шатохин Ю.В.

Beckurts K. Tobias E., M.D., Ph.D.

Naber K.G., M.D., Ph.D.

Pfister G., M.D., Ph.D.

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. НАМН Украины, проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)

Академик МАИ, проф. Загородний Н.В. (Москва, Россия)

Академик НАМН Украины, проф. Запорожан В.Н. (Одесса, Украина)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Академик РАН, проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАЕН, РАН, проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А.В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017 г.

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Дата выхода в свет 23.03.2017 г. Зак. 29.

Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-44694 от 21 апреля 2011 года

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учебных степеней доктора и кандидата наук.

Содержание:

Обзоры

- **Багрий А.Э., Хоменко М. В., Цыба И.Н., Ефременко В. А., Щукина Е. В., Приколота О. А., Власенко А.И.**

Основные подходы к лечению дислипидемий (по материалам международных рекомендаций 2015-2016 гг.)

- **Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э.**
Регуляция витамином D метаболизма костной ткани

- **Левицкая Е.С.**
Механизмы формирования фиброза почек с учетом микрососудистого поражения

- **Филиппенко А.В., Иванова И.А., Морозова И.В., Омельченко Н.Д., Пасюкова Н.И., Трухачев А.Л., Беспалова И.А.**

Псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз: совершенствование неспецифической профилактики и лечения

- **Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Скаржинская Н.С., Сафроненко А.В., Коломацкая О.Е.**
Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных

- Bagriy A.E., Khomenko M.V., Tsiba I.N., Efremenko V.A., Schukina E.V., Prikolota O.A., Vlasenko A.I.**

Main approaches to dyslipidemia treatment according to international guidelines 2015-2016 yrs.....4–11

- Maylyan E.A., Rhezniченко N.A., Maylyan D.E.**
Vitamin D regulation of bone metabolism.....12–20

- Levitskaya E.S.**
Mechanisms of formation of kidney fibrosis based on microvascular lesions.....21–27

- Filippenko A.V., Ivanova I.A., Morozova I.V., Omelchenko N.D., Pasyukova N.I., Trukhachev A.L., Беспалова I.A.**
Pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis: the advancement of nonspecific prophylaxis and therapy.....28–31

- Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Skarzhinskaya N.S., A.V. Safronenko, Kolomatskaya O.E.**
Features of arterial hypertension in patients with comorbidity.....32–39

Оригинальные статьи

- **Водяницкая С.Ю., Павлович Н.В., Лях О.В., Сергиенко О.В., Рыжова А.А., Судьина Л.В., Баташев В.В.**

Методы деkontаминации судовых балластных вод дезинфекционным средством «Биопаг-Д»

- **Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Канаева С.А., Шемякина К.Д.**
Диагностика синдрома гиперандрогении: трудности и последствия

- **Гусаров В.Г., Карпов О.Э., Дементенко М.В., Нестерова Е.Е., Лашенкова Н.Н., Замятин М.Н.**
Изменение этиологической структуры и клинических исходов бактериемий у хирургических больных как результат мониторинга и управления антибиотикорезистентностью в многопрофильном стационаре

- **Кавалерский Г.М., Грицюк А.А., Сметанин С.М., Лычагин А.В.**
Особенности разработки движений после артропластики коленного сустава

- Vodyanitskaya S.Yu., Pavlovich N.V., Lyach O.V., Sergienko O.V., Ryzhova A.A., Sudina L.V., Batashev V.V.**
Methods of ship ballast water decontamination with disinfection substance «Biopag-D»39–43

- Volkova N.I., Davidenko I.U., Kanaeva S.A., Shemyakina K.D.**
Diagnosis of hyperandrogenism: difficulty and the consequences.....44–50

- Gusarov V.G., Karpov O.E., Dementienko M.V., Nesterova E.E., Lashenkova N.N., Zamyatin M.N.**
Changing etiological structure and outcomes of bacteriemia in surgical patients as a result of monitoring and management of antibiotic resistance in multidisciplinary hospital.....51–59

- Kavalerskiy G.M., Gritsyuk A.A., Smetanin S.M., Lychagin A.V.**
Features of the development of movements after knee arthroplasty.....60–64

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.34-008.1:612.123]-085

Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян

РЕГУЛЯЦИЯ ВИТАМИНОМ D МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
ДНР, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mea095@yandex.ru*

Основная функция витамина D (1,25(OH)2D) заключается в поддержании нормальных концентраций кальция и фосфатов в плазме крови, которые необходимы для адекватной минерализации костной ткани и скелетообразования. В настоящее время установлено, что витамин D может и непосредственно участвовать в метаболизме костной ткани, прямо воздействуя через рецепторы витамина D (VDR) на ее клеточные элементы - хондроциты, остеобласты, остеоциты и остеокласты. Причем, неоспоримым является тот факт, что механизмы как стимулирования кишечной абсорбции кальция и фосфора, так и непосредственного воздействия витамина D на клетки кости являются значимыми и взаимодополняющими друг друга в процессе полноценной регуляции метаболизма костной ткани.

Ключевые слова: витамин D, кальций, остеобласты, остеокласты, остеопороз, обзор.

E.A. Maylyan, N.A. Rzhnichenko, D.E. Maylyan

VITAMIN D REGULATION OF BONE METABOLISM

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
16 Illich Ave., Donetsk 283003, DPR. E-mail: mea095@yandex.ru*

The main vitamin D (1,25(OH)2D) function lies in maintaining of calcium and phosphates normal concentrations in a blood plasma that is necessary for adequate bone tissue mineralization and skilket formation. Now there's no doubt that vitamin D immediately participates in the bone tissue metabolism, directly influencing through VDR receptors located on cells: chondrocytes, osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. At that, mechanisms of calcium and phosphorus intestinal absorption stimulation and immediate vitamin D influence on bone cells are significant and complementary in the full-fledged bone tissue metabolism regulation process.

Keywords: vitamin D, calcium, osteoblasts, osteoclasts, osteoporosis, review.

Витамин D (VD) — это группа биологически активных жирорастворимых соединений, включающая более 50 метаболитов, которые образуются под воздействием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений из стероинов [1]. Предположительно, VD продуцировался фитопланктоном, ранней формой жизни на земле, еще более 750 млн лет назад для обеспечения защиты различных макромолекул (белки, ДНК, РНК) живых организмов от ультрафиолетового излучения [2]. У млекопитающих VD приобрел функцию гормона с разнообразными биологическими эффектами. Одной из его основных функций является участие в обеспечении кальцием процессов костеобразования и развития скелета [3]. С точки зрения эволюции, VD считается наиболее древним из известных в настоящее время гормонов, а важное значение для организма человека обусловлено его многочисленными эффектами на различные органы и ткани посредством регуляции около 2000 генов

[4]. В связи с этим, дефицит VD является причиной остеопороза и рахита, относится к факторам, повышающим риск развития сердечно-сосудистых, онкологических и аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний и аллергии, сахарного диабета и метаболического синдрома, а также способствующим саркопении, преждевременному старению и более ранней смерти [4-8].

История открытия и исследования свойств витамина D (VD) связаны с изучением этиологии, патогенеза рахита, а в последствии и других заболеваний скелета, а также поиском лекарственных средств для предупреждения и лечения патологии костной ткани. Краткое клиническое описание рахита было сделано Daniel Whistler еще в 1645 г., а несколько позже в 1650 г. более полную и детальную картину данного заболевания представил Francis Glisson [9]. В то время предполагалось, что рахит развивается как из-за нехватки свежего воздуха и солнечного света, так и особенностей питания. При этом было замечено, что

добавление в рацион рыбьего жира или назначение солнечных инсоляций эффективно для лечения и профилактики заболевания. Как оказалось в дальнейшем, данные эффекты были обусловлены VD.

Понадобилось более 250 лет, прежде чем была расшифрована этиология рахита. Лишь в начале XX в. благодаря работам E. Mellanby, E.V. McCollum, K. Huldshinsky, H. Chick, E.A. Park, H. Steenbock, A.F. Hess, O. Rosenheim и др. был открыт VD и определена его решающая роль в патогенезе рахита [10]. Признанием научных заслуг ученых, значимости открытия и итогом проведенных исследова-

ний стала Нобелевская премия, которой был удостоен немецкий ученый A.Windaus в 1928 г. за изучение стероидов, химической структуры и метаболизма VD.

Практическое использование результатов научных исследований обеспечило решение проблемы рахита. Назначение солнечных инсоляций, перорального применения богатого VD рыбьего жира, а в дальнейшем и использование витамина в виде добавок и соответствующих препаратов позволило наладить массовую профилактику рахита и достичь контроля над данным заболеванием, минимизировать его проявления.

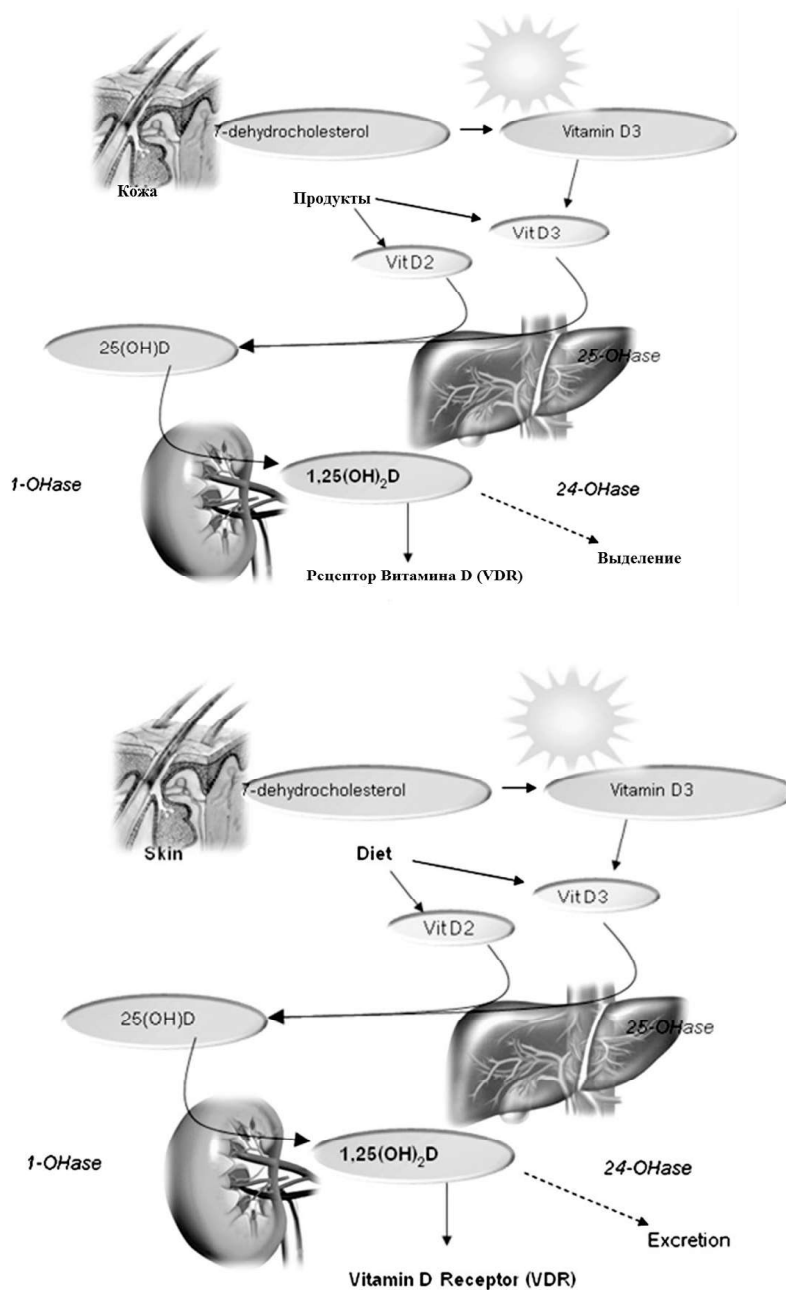


Рисунок 1. Схема метаболизма витамина Д (адаптировано по Tang J.Y. et al. [11]). Примечание: 25-OHase - 25-гидроксилаза, 1-OHase - 1-альфа-гидроксилаза, 24-OHase - 24-гидроксилаза.
 Figure 1. The scheme of vitamin D metabolism (adapted from Tang J.Y. et al. [11]). Note: 25-OHase - 25 hydroxylase, 1-OHase - 1-alpha hydroxylase, 24-OHase - 24 hydroxylase.

Основное количество VD в организме человека образуется под влиянием солнечного света. Меньшая его часть поступает с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения. В коже витамин D3 (холекальциферол) образуется в результате воздействия ультрафиолетового облучения (длина волны 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерина. В растениях же образуется витамин D2 (эргокальциферол) путем преобразования эргостерола. VD (D2 или D3) может накапливаться в адипоцитах, образуя депо запаса, и высвобождаться по мере необходимости.

Как поступающий с пищей, так и синтезируемый в коже VD приобретает биологическую активность гормона только после ряда превращений (рис.1), происходящих поэтапно в печени и почках [4,11,12]. Первая стадия происходит в печени и заключается в преобразовании VD (D3 и D2) с участием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) в прогормональные его формы - 25(OH)D: кальцидиол (25-гидроксивитамин D3, 25(OH)D3) и эргокальцидиол (25-гидроксивитамин D2, 25(OH)D2). Кальцидиол и эргокальцидиол являются основными циркулирующими формами VD, которые через кровоток в виде комплекса с витамин D связывающим белком (DBP) или альбумином поступают в почки. В клетках проксимальных отделов канальцев коры почек из поступивших молекул в результате реакции, катализируемой митохондриальным ферментом семейства цитохрома P450 1-альфа-гидроксилазой (CYP27B1), образуются активные гормональные формы VD - 1,25(OH)₂D: кальцитриол (1,25-дигидровитамин D3) и эргокальцитриол (1,25-дигидровитамин D2).

Следует отметить, что интенсивность образования гормональных форм VD зависит от уровней DBP и альбумина. Как было указано выше, именно данные белковые молекулы осуществляют транспорт метаболитов VD в печень и проксимальные отделы канальцев коры почек. В циркуляции всего лишь 0,2-0,6 % метаболитов VD находятся в свободном состоянии, подавляющая же их часть связана с DBP (около 80-90 %) и альбумином (10-20 %) [12,13]. Концентрации DBP и альбумина зависят от функции печени, где происходит их синтез, а также от степени их потери в кишечнике и почках. Поэтому при заболеваниях печени, энтеропатиях или нефротическом синдроме, которые сопровождаются снижением уровня транспортных белков, может наблюдаться дефицит гормональных форм VD даже при достаточном поступлении в организм их предшественников.

Производство активных гормональных форм VD в почках строго контролируется. Активность 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) и, как следствие, интенсивность образования 1,25(OH)₂D обратно зависят от сывороточных концентраций кальция и фосфора и регулируются рядом факторов [14]. Так, уровень экспрессии CYP27B1 и синтез 1,25(OH)₂D почками стимулируется паратиреоидным гормоном и инсулиноподобным фактором роста-1. Кроме того, по типу обратной связи 1,25(OH)₂D регулирует свою собственную продукцию, а также секрецию паратиреоидного гормона в паратиреоидных железах [15].

В последние годы все большее внимание уделяется изучению механизмов взаимодействия компонентов системы VD-FGF23-Klotho в регуляции фосфорного обмена, значение которого выходит далеко за пределы метаболизма костной ткани. Это объясняется тем, что фосфаты широко используются организмом в различных физиологических процессах и, играя важную роль в формировании костей, они участвуют в клеточной сигнализации, энергетическом обмене, синтезе нуклеиновых кислот и поддержании кис-

лотно-щелочного баланса [16]. Фактор роста фибробластов (FGF23) осуществляет контроль почечной экскреции фосфатов путем регуляции активности почечных натрий-зависимых котранспортеров фосфатов NaPi2a и NaPi2c (рис.2). Klotho — протеин, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек и является обязательным кофактором при стимуляции рецепторов FGF23. Установлено, что кальцитриол обладает способностью усиливать синтез остеоцитами и остеобластами фактора роста фибробластов (FGF23), а также образование в почечных канальцах белка Klotho. В присутствии Klotho в качестве корцептора, FGF23 угнетает синтез NAPI-2a и NAPI-2c. Это приводит к повышенной экскреции фосфатов почками и снижению их уровней в сыворотке крови. Кроме того, кальцитриол способствует увеличению кишечной абсорбции фосфатов, следствием чего является увеличение их уровней в сыворотке.

По типу обратной связи FGF23, подавляя экспрессию CYP27B1 и увеличивая экспрессию CYP24A1, соответственно снижает интенсивность синтеза 1,25(OH)₂D и увеличивает катаболизм VD. Таким образом, FGF23 является фактором, противодействующим нарастанию активности VD. В связи с этим чрезмерное поступление и/или образование VD индуцирует синтез FGF23, который, в свою очередь, снижает уровень 1,25(OH)₂D.

Помимо основного механизма образования 1,25(OH)₂D в почечных канальцах к настоящему времени выявлены и другие его источники. Экстраренальное образование 1,25(OH)₂D возможно в кератиноцитах, макрофагах, клетках паратиреоидной железы, эпителия слизистой кишечника, костной ткани, которые содержат фермент 1-альфа-гидроксилазу (CYP27B1) [14]. Из вышеуказанных клеток особое внимание обращают на себя остеобласты, для которых доказана способность к автономному производству 1,25(OH)₂D. Для этого вышеуказанные клетки обладают всеми необходимыми свойствами, имея помимо фермента 1-альфа-гидроксилазы также мегалин и кубилин, которые выполняют роль рецепторов для DBP [17,18]. Следует отметить, что продукция 1,25(OH)₂D остеобластами, в отличие от клеток почечных канальцев, в основном регулируется цитокинами, такими как фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ и интерлейкин-1β [14].

Учитывая то, что большую часть VD представляет D3, который образуется в коже под воздействием солнечных лучей, общее содержание в организме человека данного витамина прямо коррелирует с длительностью солнечного воздействия и определяется географической широтой, сезоном года, временем суток, длительностью пребывания на солнце и т.д. В связи с этим более высокие показатели насыщенности VD выявляются у жителей южных стран, и достигают максимальных значений в летние месяцы и в дневное время суток [2].

Важно отметить, что для оценки насыщенности VD организма человека наиболее приемлемым, надежным и клинически значимым является определение лабораторными методами сывороточного уровня прогормона 25(OH)D [12,19]. Из всех метаболитов VD именно 25(OH)D наилучшим образом коррелирует с минеральной плотностью костной ткани, уровнем кальция в сыворотке крови и интенсивностью секреции паратиреоидного гормона [20]. Кроме того, период полураспада 25(OH)D достаточно длительный и составляет около 15 суток, что также делает его предпочтительным для оценки VD-статуса.

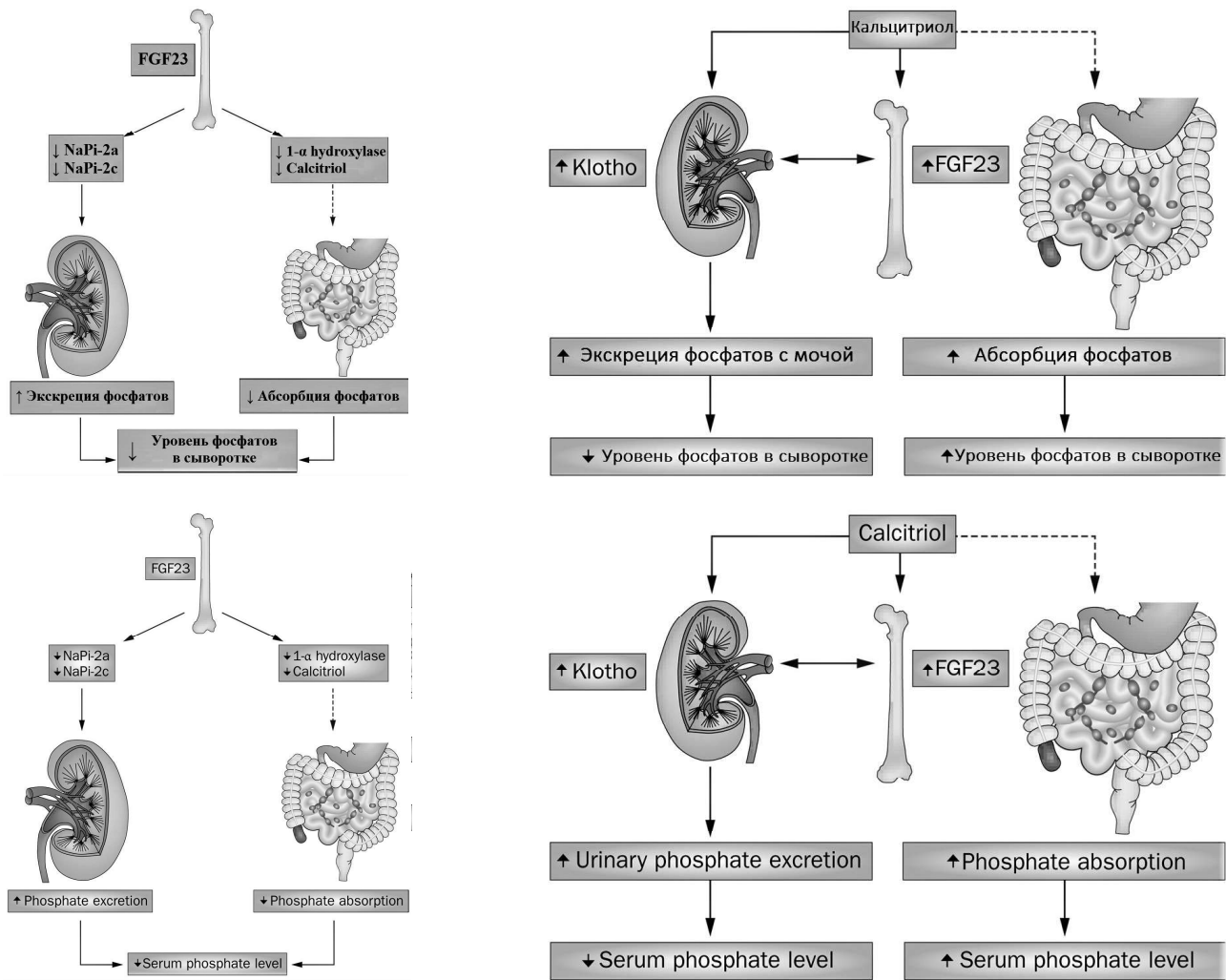


Рисунок 2. Система VD-FGF23-Klotho в регуляции фосфорного обмена (адаптировано по Razzaque M.S. [16]).
 Примечание: FGF23 – фактор роста фибробластов 23; Klotho – протеин Клото; NaPi2a и NaPi2c – почечные натрий-зависимые котранспортеры фосфатов; ↓ и ↑ – соответственно снижение и увеличение показателя.
Figure 2. VD-FGF23-Klotho system in phosphor exchange regulation (adapted from Razzaque M.S. [16]). Note: FGF23 – fibroblast growth factor 23; Klotho – Klotho’s protein; NaPi2a and NaPi2c – renal sodium – dependent phosphates cotransporter; ↓ and ↑ – depression and augmentation of indicator respectively.

«Золотым стандартом» для определения 25(OH)D считается сочетание высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии - метода, который рекомендуется для использования в референс-лабораториях [1]. Для практических лабораторий более доступным является использование коммерческих тест-систем для радиоиммунного, иммуноферментного или хемилюминесцентного анализа. Следует учитывать, что максимальная точность выполнения исследований достигается с помощью автоматических анализаторов. Так, при проведении сравнительных исследований был установлен высокий процент корреляции ($r=0,95$) между результатами, полученными на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе и данными жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии [1].

К настоящему времени не существует единого мнения об оптимальных концентрациях 25-гидроксивитамина D

в сыворотке крови. Тем не менее, по мнению большинства экспертов констатировать дефицит VD можно при уровне сывороточного 25(OH)D менее 50 нмоль/л (<20 нг/мл), недостаточность его — при показателях 25(OH)D в пределах от 50 до 75 нмоль/л [21]. Содержание в сыворотке 25(OH)D в пределах 75-150 нмоль/л считается оптимальным. Исходя из вышеуказанных критериев подсчитано, что около 1 млрд населения земного шара имеет дефицит VD. Причем, среди женщин в постменопаузальный период более 50% нуждаются в приеме препаратов VD для лечения и профилактики остеопороза [15].

Для предупреждения и коррекции гиповитаминоза используют либо добавки VD в пищевые продукты, либо назначение соответствующих лекарственных его форм. Причем, проведенный мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что для повышения значений в сыворотке крови 25(OH)D более

эффективным ($P=0,001$) является назначение витамина D3 по сравнению с приемом витамина D2 [22]. Поэтому в виде добавок в пищевые продукты предпочтительно использовать витамин D3 [19].

Основная функция 1,25-дигидровитамина D заключается в поддержании нормальных концентраций кальция (Ca^{2+}) и фосфата (HPO_4^{-2}) в плазме крови, которые необходимы для адекватной минерализации костной ткани и скелетообразования. Поэтому дефицит VD у детей вызывает замедление роста и классические симптомы рахита, а у взрослых способствует развитию остеопении и остеопороза.

Более 70 лет назад было установлено, что поступление кальция в организм человека происходит через слизистые кишечника, а интенсивность его поглощения существенно зависит от VD [23]. Данное свойство VD обеспечивается благодаря его способности стимулировать в тонком кишечнике транскрипцию генов, влияющих на абсорбцию кальция [4]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ усиливает экспрессию гена переходного рецепторного потенциального катионного канала TRPV6 и гена кальций связывающего белка (calcium-binding protein — CaBP) кальбиндина D_{9k} . Продукты данных генов обеспечивают абсорбцию ионов Ca^{2+} в клетках слизистой кишечника. В связи с этим дефицит VD сопровождается уменьшением показателей экспрессии вышеуказанных генов и, соответственно, существенным снижением (более чем на 75 %) эффективности кишечной абсорбции кальция [23]. Наряду с вышеуказанными механизмами, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает способностью усиливать абсорбцию Ca в кишечнике и через негеномные эффекты (феномен «transcaltachia»), которые развиваются в течение нескольких минут и при этом, по всей видимости, происходят без потенцирования транскрипции генов TRPV6 и кальбиндина D_{9k} [23].

Геномные эффекты VD по отношению к абсорбции кальция реализуется через соответствующие ядерные рецепторы витамина D (VDR) в эпителии кишечника [23]. Подтверждением этому служат результаты наблюдения за VDR-нокаутными мышами [24]. Как показали исследования, отсутствие VDR в эпителии кишечника экспериментальных мышей сочеталось со снижением поступления в организм кальция более чем на 70%. Вследствие этого у мышей отмечались низкие показатели сывороточного Ca, увеличение уровня паратиреоидного гормона, замедление роста и тяжелый остеопороз. Восстановление же функции VDR обеспечивало нормализацию вышеуказанных нарушений [24]. Следует подчеркнуть, что экспрессия VDR в эпителии кишечника человека снижается при дефиците эстрогенов, а также уменьшается с возрастом, что имеет определенное значение в патогенезе постменопаузального остеопороза [25].

Поступление Ca у женщин в постменопаузу можно корректировать назначением препаратов VD. Так, Heaney R.P. и соавт. [26] показали, что прием препарата VD женщинами постменопаузального периода приводило к повышению сывороточных уровней $25(\text{OH})\text{D}$ от 50,2 до 86,5 нмоль/л и обуславливало увеличение эффективности абсорбции Ca на 65,0 % ($P<0,001$). В противоположность данным результатам обследование 492 здоровых женщин различного возраста (от 20 до 80 лет) не позволило Aloia J.F. и соавт. [27] выявить аналогичных закономерностей. Несмотря на свое общее заключение,

авторы все-таки указали на положительную связь между показателями $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и эффективности абсорбции Ca при низких концентрациях в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}$.

Противоречия в оценке значимости VD для кишечной абсорбции Ca, в том числе у женщин, двумя вышеуказанными коллективами авторов, по всей видимости, можно объяснить различиями в дизайне исследований: по крайней мере, не сопоставимостью по возрасту и состоянию здоровья обследуемых женщин. Кроме того, необходимо учитывать и то, что процессы поступления Ca могут регулироваться не только VD. Известно, что на механизмы кишечного всасывания Ca влияют также такие гормоны, как паратгормон, тироксин, трийодтиронин, эстрогены, гормон роста, тестостерон, пролактин [23]. Причем, это свойство вышеуказанных гормонов может реализовываться как через усиление синтеза и эффектов $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, в том числе благодаря их способности увеличивать экспрессию гена CYP27B1 или VDR, так и за счет прямого воздействия на механизмы абсорбции Ca. Так, Ten Bolscher и соавт. [28] выявили способность эстрогенов индуцировать абсорбцию Ca, степень которой была сопоставима с фармакологическим эффектом кальцитриола. Причем, как было показано, это свойство эстрогенов реализуется через рецепторы эстрогенов в эпителии слизистой кишечника и не зависит от VD. Важные результаты получили Van Abel и соавт. [29] для подтверждения прямого действия эстрогенов на абсорбцию Ca. Они обнаружили, что назначение эстрадиола овариоэктомированным мышам приводило к повышению сывороточных уровней Ca путем увеличения в слизистой кишечника экспрессии TRPV6, кальбиндина- D_{9k} и Ca^{++} -АТФ-азы (PMCA1b) без участия VD.

Необходимо учитывать то, что интенсивность синтеза гормональной формы VD и реализация ее эффектов зависят от широкого ряда факторов, к которым относят транспортные белки (DBP, альбумин), ферменты (25-гидроксилаза, 24-гидроксилаза, 1-альфа-гидроксилаза), рецептор витамина D, FGF23, некоторые гормоны и т.д., нарушения которых могут приводить к проявлениям дефицита VD даже при достаточном его поступлении в организм и/или нормальных его концентрациях в сыворотке крови. Кроме того, метаболиты VD способны влиять на экспрессию и/или секрецию большого количества факторов, в том числе продуцируемых костными клетками [14]. К их числу относятся инсулин-подобный фактор роста -1 (IGF-I), его рецептор и связывающие белки, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкины 6 и 4, рецепторы эндотелина, которые могут оказывать воздействие на костную ткань самостоятельно, а также через регуляцию функции VD.

Поэтому при выяснении причин патогенетических механизмов развития патологии костной системы, в том числе остеопороза, целесообразно использовать комплексный подход, который наряду с оценкой VD-статуса предполагает определение и других факторов, влияющих на костный метаболизм как непосредственно, так и опосредованно через участие в метаболизме и механизмах реализации эффектов VD. Особого внимания требуют пациенты с недостаточными уровнями эстрогенов, женщины в период менопаузы. Ведь известно, что от эстрогенов в определенной степени зависит

экспрессия VDR, они способны самостоятельно, без участия VD, усиливать кишечную абсорбцию кальция, а также повышать активность остеобластов и снижать активность остеокластов. В связи с вышеизложенным, дефицит эстрогенов может сопровождаться снижением абсорбции кальция и нарушениями метаболизма костной ткани даже при нормальных уровнях VD.

Необходимо отметить, что участие VD в костеобразовании не ограничивается только лишь его опосредованным влиянием на формирование костной ткани через стимуляцию абсорбции кальция и фосфора в тонком кишечнике. Основанием для изучения иных механизмов регуляции VD костного ремоделирования послужило установленное около 30 лет назад присутствие как $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, так и VDR в остеобластах и остеоцитах [30]. Данный факт позволил сделать предположение о возможном прямом регулирующем действии $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на костные клетки. Высказанная гипотеза нашла подтверждение в сотнях научных исследованиях. Сейчас нет сомнений в том, что VD непосредственно участвует

в метаболизме костной ткани, прямо воздействуя через рецепторы VDR на ее клеточные элементы (хондроциты, остеобласты, остеоциты и остеокласты) [14]. Степень значимости непосредственного воздействия VD на кость по отношению к его способности стимулировать кишечную абсорбцию кальция и фосфора до сих пор остается предметом дискуссий. Однако, неоспоримым является тот факт, что механизмы как прямого, так и косвенного участия VD являются важными и необходимыми для полноценной регуляции метаболизма костной ткани, а дефицит одного из них, по крайней мере отчасти, может компенсироваться другим [14].

Считается, что основной мишенью из клеток костной системы для $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ являются остеобласты. С одной стороны, активация VDR остеобластов приводит к усилению транскрипции генов-мишеней, которые обеспечивают дифференцировку и функциональную активность вышеуказанных клеток. С другой стороны, образование лиганд-рецепторного комплекса способно вызывать и негеномные, быстрые эффекты в остеобластах, что, по всей

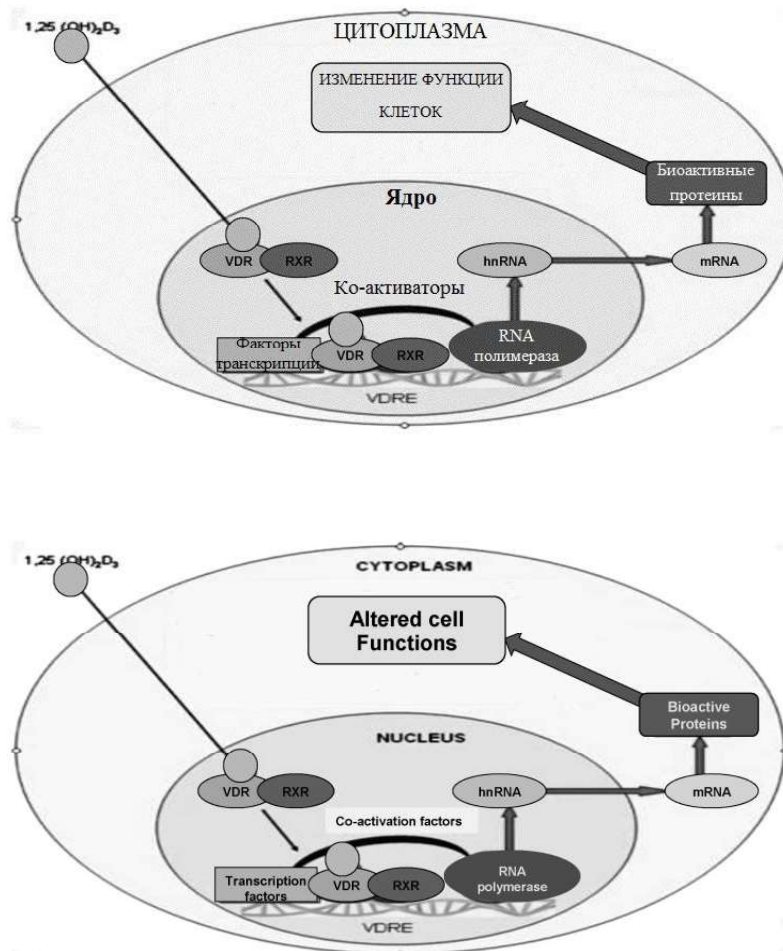


Рисунок 3. Схема регуляции витамином D (1,25-дигидровитамин D₃) генов мишеней (адаптировано по Min B. [32]).

Примечание: VDR - рецепторы витамина D, RXR – ретиноидные X рецепторы, VDRE - витамин-D-чувствительные элементы, RNA – рибонуклеиновая кислота.

Figure 3. The scheme of regulation of target genes by vitamin D (1,25 D₃ dihydrovitamin) (adapted from Min B. [32]).

Note: VDR - vitamin D receptors, RXR – retinoid X receptors, VDRE - vitamin D response element, RNA – ribonucleic acid.

видимости, обусловлено связыванием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ с VDR, расположенными вне ядра.

Так, Biswas P. и соавт. [31], изучая механизмы негеномных эффектов VD, показали, что воздействие $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на остеобласты в культуре клеток приводит к быстрому (секунды и минуты) усилению процессов экзоцитоза, увеличению продукции АТФ и протеинкиназы. На основании полученных данных авторы предположили, что данные эффекты, обусловленные по всей видимости активацией цитоплазматически расположенных VDR, дополняют геномные эффекты VD в регуляции остеобластов и оказывают анаболическое действие на костную ткань.

Большое количество исследований, проведенных в 90-е гг. прошлого столетия, продемонстрировали, что VDR оказывают геномные эффекты в форме димера с ретиноидными X рецепторами — RXR. Роль лиганда $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ заключается в изменении конформации гормон связывающего домена VDR для усиления его связи с RXR [32]. Образующиеся под воздействием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ комплексы VDR-RXR связываются с определенными участками регуляторных последовательностей генов-мишеней, вследствие чего происходит активация их транскрипции (рис. 3). Данные участки генов, воздействие на которые комплексами VDR-RXR приводят к их позитивной регуляции, получили наименование витамин-D-чувствительных элементов (VDREs). В случае ингибирующего влияния $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на гены мишени, т.е. при негативной геномной регуляции, аналогичным участкам нуклеиновых последовательностей дали название негативных витамин-D-чувствительных элементов (nVDREs) [9]. К генам, которые имеют nVDREs и транскрипция которых непосредственно подавляется $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, относят гены паратиреоидного гормона (PTH), его рецептора (PTHrP) и 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) [9].

Haussler M.R. и соавт. [33] показали, что регуляторные последовательности VDREs имеются в генах остеокальцина, остеопонтина и бета-3-интегрина. Поэтому воздействие $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ через VDR в остеобластах обеспечивает прямую регуляцию экспрессии вышеуказанных генов. Это, в конечном итоге, приводит к увеличению продукции остеокальцина, остеопонтина, бета-3-интегрина, коллагена, щелочной фосфатазы, которые отражают функциональную активность остеобластов. Аналогичными геномными механизмами [34] $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ вызывает увеличение продукции кальбиндина в слизистой кишечника, что способствует повышению абсорбции кальция, а также активности фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1) в почках. 24-гидроксилаза участвует в образовании кальцитриевой кислоты $24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, которая является конечным продуктом метаболизма VD и выделяется с желчью. Также следует отметить, что регуляторные участки VDREs имеют гены FGF23 и Klotho (ген долголетия), благодаря чему VD способен усиливать их экспрессию и посредством этого участвовать в регуляции фосфорного обмена [35].

Интересно, что одним из генов-мишеней $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ является сам ген VDR, который содержит типичную структуру VDRE. Данный факт был доказан при изучении различных культур клеток, на моделях мышинных остеобластов *in vitro* и *in vivo*. Причем, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обладает способностью не только регулировать экспрессию VDR на геномном уровне, но и стабилизировать его, увеличивая период его полураспада.

Следует отметить, что наряду с обеспечением минерализации костной ткани для VD еще более 20 лет назад была выявлена способность усиливать костную резорбцию [36]. Проведенные в то время исследования продемонстрировали, что вышеуказанный витамин увеличивает количество и активность остеокластов. Причем, это свойство VD, как предполагалось, могло реализовываться двумя путями: или прямым воздействием на остеокласты, которые имеют VDR, или опосредованно, через стимуляцию функции остеобластов. Позднее, в конце 90-х гг., был выявлен, по крайней мере, один из механизмов данного эффекта VD. На моделях *in vitro* было показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, связываясь с VDR, обладает способностью стимулировать транскрипцию гена RANKL в остеобластах. Вследствие этого увеличивается продукция молекул RANKL, которые взаимодействуя с соответствующими рецепторами остеокластов потенцируют их созревание и повышают их активность. В результате этого усиливается остеокластогенез, увеличивается резорбция костной ткани.

Возникло противоречие, которое до сих пор не нашло однозначного объяснения. С одной стороны, не вызывает сомнения благоприятное антирезорбтивное действие VD на метаболизм костной ткани. Это доказано как многочисленными экспериментальными данными, так и безусловно эффективным использованием препаратов VD для профилактики и лечения рахита и остеопороза. С другой стороны, в культурах тканей VD, наоборот, через индукцию RANKL оказывает резорбтивное действие на костную ткань. По всей видимости, свойство VD через активацию остеокластогенеза увеличивать резорбцию Ca^{2+} и фосфора из костной ткани является одним из механизмов, возможно резервным, при помощи которого в случае необходимости обеспечивается поддержание оптимальных концентраций вышеуказанных микроэлементов в сыворотке крови. Ведь костная ткань, наряду с кишечником и почками, входит в состав трех основных систем, обеспечивающих постоянство уровней кальция в сыворотке крови [23]. А сохранение уровней кальция в крови и тканевых жидкостях является первоочередной для организма задачей с целью поддержания жизненно важных функций нервной, сердечно-сосудистой и других систем. Обеспечение же минерализации костной ткани при этом отходит на второй план [37].

Таким образом, к настоящему времени установлена ведущая роль VD в формированию костной системы и определены основные механизмы биологических эффектов VD, направленных на обеспечение костеобразования. Наряду с глубоко изученными свойствами витамина стимулировать абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике все большее внимание уделяется его прямой регуляции процесса формирования костной ткани благодаря непосредственному воздействию на остеобласты и остеокласты. Причем, неоспоримым является тот факт, что механизмы как стимулирования кишечной абсорбции кальция и фосфора, так и непосредственного воздействия VD на клетки кости являются значимыми и взаимодополняющими друг друга в процессе полноценной регуляции метаболизма костной ткани.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – V.87(4). – P.1087–1091.
- Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – V.87(4). – P.1080–1086.
- Holick M.F. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. // *Curr. Drug Targets.* – 2011. – V.12(1). – P.4–18.
- Wacker M., Holick M.F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. // *Nutrients.* – 2013. V.5(1). – P.111–148. doi: 10.3390/nu5010111
- Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2014. – №1–2. – С.19–25.
- Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет // *Практическая медицина.* – 2015. – №1. – С.114–120.
- Поворознюк 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. – С.6–14.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2016. – №2. – С.227–233. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233
- Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. // *Endocrine Reviews.* – 2008. – V.29(6). – P.726–776. doi: 10.1210/er.2008-0004
- Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. // *J. Nutr.* – 2004. – V.134(6). – P.1299–1302.
- Tang J.Y., Fu T., Lau C., Oh D.H., Bikle D.D., Asgari M.M. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: Part I. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – V.67(5). – P.803–816. doi: 10.1016/j.jaad.2012.05.044
- Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // *Практическая медицина.* – 2014. – №9. – С.12–18.
- Bikle D.D., Gee E., Halloran B., Haddad J.G. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. // *J. Clin. Invest.* – 1984. – V.74. – P.1966–1971.
- Bikle D.D. Vitamin D and bone. // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2012. V.10(2). – P.151–159. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z
- Holick M.F. Vitamin D Deficiency. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V.357. – P.266–281. doi: 10.1056/NEJMr070553
- Razzaque M.S. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2009. – V.5(11). – P.611–619. doi: 10.1038/nrendo.2009.196
- Van Driel M., Koedam M., Buurman C.J., Hewison M., Chiba H., Uitterlinden A.G. et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. // *FASEB J.* – 2006. – V.20(13). – P.2417–2419.
- Atkins G.J., Anderson P.H., Findlay D.M., Welldon K.J., Vincent C., Zannettino A.C. et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. // *Bone.* – 2007. – V.40(6). – P.1517–1528.
- Binkley N., Ramamurthy R., Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2010. – V.39(2). – P.287–301. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.008
- Blomberg J.M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. // *Reproduction.* – 2012. – V.144(2). – P.135–152. doi: 10.1530/REP-12-0064
- Захарова И.Н., Васильева С.В., Дмитриева Ю.А., Мозжухина М.В., Евсеева Е.А. Коррекция недостаточности витамина D // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* – 2014. – №1. – С.38–44.
- Tripkovic L., Lambert H., Hart K., Smith C.P., Bucca G., Penson S. et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – V.95(6). – P.1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070
- Fleet J.C., Schoch R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2010. – V.47(4). – P.181–195. doi: 10.3109/10408363.2010.536429
- Xue Y., Fleet J.C. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. // *Gastroenterology.* – 2009. – V.136(4). – P.1317–1327. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.051
- Nordin B.E., Need A.G., Morris H.A., O'Loughlin P.D., Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – V.80(4). – P.998–1002.
- Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2003. – V.22(2). – P.142–146.
- Aloia J.F., Chen D.G., Yeh J.K., Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – V.92(4). – P.835–840. doi: 10.3945/ajcn.2010.29553
- Ten Bolscher M., Netelenbos J.C., Barto R., Van Buuren L.M., Van Der Vijgh W.J. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – V.14(7). – P.1197–1202.
- Van Abel M., Hoenderop J.G., van der Kemp A.W., van Leeuwen J.P., Bindels R.J. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – V.285(1). – P.78–85.
- Boivin G., Mesguich P., Pike J.W., Bouillon R., Meunier P.J., Haussler M.R. et al. Ultrastructural immunocytochemical localization of endogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptors in osteoblasts and osteocytes from neonatal mouse and rat calvaria. // *Bone Miner.* – 1987. – V.3(2). – P.125–136.
- Biswas P., Zanello L.P. 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃ induction of ATP secretion in osteoblasts. // *J. Bone Miner. Res.* – 2009. – V.24(8). – P.1450–1460. doi: 10.1359/jbmr.090306
- Min B. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Endothelial Function. // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – V.17(5). – P.385–392.
- Haussler M.R., Haussler C.A., Jurutka P.W., Thompson P.D., Hsieh J.C., Remus L.S. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. // *J. Endocrinol.* – 1997. – V.154(Suppl). – P.57–73.
- Whitfield G.K., Hsieh J.C., Jurutka P.W., Selznick S.H., Haussler C.A., MacDonald P.N. et al. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. // *J. Nutr.* – 1995. – V.125(6 Suppl). – P.1690–1694.
- Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Forster R., Saini R., Hsieh J.C. et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2012. – V.13(1). – P.57–69. doi: 10.1007/s11154-011-9199-8
- Suda T., Takahashi N., Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. // *J. Cell. Biochem.* – 1992. – V.49(1). – P.53–58.
- Nordin B.E. Evolution of the calcium paradigm: the relation between vitamin D, serum calcium and calcium absorption. // *Nutrients.* – 2010. – V.2(9). – P.997–1004. doi: 10.3390/nu2090997

REFERENCES

1. Gastroyenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie: Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87(4):1087–1091.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87(4):1080–1086.
3. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr. Drug Targets.* 2011;12(1):4–18.
4. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111–148. doi: 10.3390/nu5010111
5. Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Maylyan EA. Extraskeletal effects of vitamin D. *Pain. Joints. Spine.* 2014;1-2:19–25. (In Russ)
6. Maltsev SV, Rylova NV. Vitamin D and immunity. *Practical medicine.* 2015;1:114–120. (In Russ).
7. Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankouskaya LV, Maylyan EA, Reznichenko NA, Maylyan DE. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2015;2:6–14. (In Russ)
8. Drapkina OM, Shepel RN. Pleiotropic effects of vitamin D. *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2016;12(2):227–233. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-227-233
9. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews.* 2008;29(6):726–776. doi: 10.1210/er.2008-0004
10. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr.* 2004;134(6):1299–1302.
11. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: Part I. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012;67(5):803–816. doi: 10.1016/j.jaad.2012.05.044
12. Maltsev SV, Mansurova GSh. Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation. *Practical medicine.* 2014;9:12–18. (In Russ).
13. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *J. Clin. Invest.* 1984;74:1966–1971.
14. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2012;10(2):151–159. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z
15. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
16. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009;5(11):611–619. doi: 10.1038/nrendo.2009.196.
17. Van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Hewison M, Chiba H, Uitterlinden AG et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB J.* 2006;20(13):2417–2419.
18. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, Welldon KJ, Vincent C, Zannettino AC et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Bone.* 2007;40(6):1517–1528.
19. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2010;39(2):287–301. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.008.
20. Blomberg JM. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction.* 2012;144(2):135–152. doi: 10.1530/REP-12-0064
21. Zakharova IN, Vasilyeva SV, Dmitriyeva YuA, Mozzhukhina MV, Yevseyeva YeA. Treatment of vitamin D deficiency. *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics.* 2014;1:38–44. (In Russ).
22. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012;95(6):1357–1364. doi: 10.3945/ajcn.111.031070
23. Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2010;47(4):181–195. doi: 10.3109/10408363.2010.536429
24. Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1317–1327. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.051
25. Nordin BE, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80(4):998–1002.
26. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003;22(2):142–146.
27. Aloia JE, Chen DG, Yeh JK, Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;92(4):835–840. doi: 10.3945/ajcn.2010.29553
28. Ten Bolscher M, Netelenbos JC, Barto R, Van Buuren LM, Van Der Vijgh WJ. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. *J. Bone Miner. Res.* 1999;14(7):1197–1202.
29. Van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Regulation of the epithelial Ca²⁺ channels in small intestine as studied by quantitative mRNA detection. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003;285(1):78–85.
30. Boivin G, Mesguich P, Pike JW, Bouillon R, Meunier PJ, Haussler MR et al. Ultrastructural immunocytochemical localization of endogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its receptors in osteoblasts and osteocytes from neonatal mouse and rat calvaria. *Bone Miner.* 1987;3(2):125–136.
31. Biswas P, Zanello LP. 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃ induction of ATP secretion in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* 2009;24(8):1450–1460. doi: 10.1359/jbmr.090306
32. Min B. Effects of Vitamin D on Blood Pressure and Endothelial Function. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013;17(5):385–392.
33. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J. Endocrinol.* 1997;154(Suppl):57–73.
34. Whitfield GK, Hsieh JC, Jurutka PW, Selznick SH, Haussler CA, MacDonald PN et al. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J. Nutr.* 1995;125(6 Suppl):1690–1694.
35. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Forster R, Saini R, Hsieh JC et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(1):57–69. doi: 10.1007/s11154-011-9199-8
36. Suda T, Takahashi N, Abe E. Role of vitamin D in bone resorption. *J. Cell. Biochem.* 1992;49(1):53–58.
37. Nordin BE. Evolution of the calcium paradigm: the relation between vitamin D, serum calcium and calcium absorption. *Nutrients.* 2010;2(9):997–1004. doi: 10.3390/nu2090997.

Получена: 15.01.2016

Received: 15.01.2016