

С.В. МАЛЬЦЕВ, Г.Ш. МАНСУРОВА

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций

Мальцев Станислав Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, тел. (843) 236-20-84, e-mail: maltc@mail.ru

Мансурова Гузель Шамилевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, тел. +7-917-390-79-20, e-mail: gsm98@mail.ru

В статье представлен обзор литературы по метаболизму витамина D и его основных функциях. Изложены трансформация в организме витаминов D₂ и D₃, роль витамин D-связывающего белка, рецепторов витамина D, генные и негенные эффекты кальцитриола, обуславливающих его многообразные функции. Показана роль желчных и жирных кислот в процессах всасывания витамина D и связь витамина D с фосфатно-кальциевым метаболизмом.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, кальцитриол, 1,25(OH)₂D, витамин-D-связывающий белок, рецепторы витамина D.

S.V. MALTSEV, G.Sh. MANSUROVA

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Metabolism of vitamin D and means of its main functions' implementation

Maltsev S.V. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Pediatrics with a course in Polyclinic Pediatrics, tel. (843) 236-20-84, e-mail: maltc@mail.ru

Mansurova G.Sh. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Pediatrics with a course in Polyclinic Pediatrics, tel. +7-917-390-79-20, e-mail: gsm98@mail.ru

The article presents a review of literature on the issue of vitamin D metabolism and its functions. The authors discuss the vitamins D₂ and D₃ transformations in the organism, the role of vitamin D-binding protein and the vitamin D receptors, the genetic and non-genetic effects of calcitriol which determine its various functions. The role of bile and fatty acids in the process of vitamin D absorption is shown, as well as the connection of vitamin D with phosphate-calcium metabolism.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, calcitriol, 1,25(OH)₂D, vitamin-D-binding protein, vitamin D receptors.

Изучение метаболизма витамина D продолжается уже более 100 лет, со времени открытия McCollum с соавт. в 1913 г. некоего «жирорастворимого фактора роста», который они обнаружили в рыбьем жире. Воздействие данного фактора при лечении рахита оказалось настолько эффективным, что сделало рыбий жир почти панацеей, а главное дало мощный толчок научным исследованиям витамина D во всем мире. В 1928 г. А. Виндаус завершил цикл работ по выделению витамина D и установлению структуры растительных стероидов или стеролов, за что был удостоен Нобелевской премии по химии [1, 2]. Отечественные ученые в XX веке, в том числе и представители Казанской медицинской школы, внесли большой вклад в изучение метаболизма и роли витамина D при профилактике и лечении рахита — работы Н.Ф. Филатова, А.А. Киселя, Г.Н. Сперанского, Е.М. Лепского, К.А. Святкиной и др.

Наиболее значимыми событиями 60–80-х годов XX века следует считать открытие и изучение действия метаболитов витамина D, а также оценка обеспеченности различных групп населения витамином D. Так, в 1966–1967 гг. было установлено наличие полярных метаболитов витамина D₃ в организме, которые обладали более высокой биологической активностью, чем исходный витамин. В 1973 г. синтезирован высокоактивный аналог витамина D — альфакальцидол. Под руководством Holick M. в 1997 г. выделен активный метаболит витамина D₃ — 1,25-дигидроксивитамин D₃.

Витамин D образуется в коже под влиянием УФО или поступает с пищей, затем происходит цепь метаболических процессов с образованием активных метаболитов витамина D, которые совместно с паратиреоидным гормоном и кальцитонином обеспечивают регуляцию обмена кальция и фосфатов — так называемое классическое действие витамина D. Уменьшают синтез витамина D жизнь в высоких широтах (ближе к полярным регионам), особенно в зимние месяцы, высокий уровень загрязнения атмосферы, плотное покрытие земли облаками, закрытая одеждой кожа, использование солнцезащитного крема и смуглый тип кожи.

В настоящее время наблюдается значительная эволюция знаний о витамине D, уточнены метаболические пути и новые рецепторно опосредованные механизмы иммунологического действия (антиканцерогенное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и др.). Благодаря исследованиям многих научных групп (De Luca, M. Holick, M. Pettifor и др.) за последние десятилетия существенно изменились представления о роли витамина D в организме [3–5]. Так, показано, что активные метаболиты витамина D оказывают воздействие на многочисленные физиологические процессы [3, 6–8]. Установлено, что низкий уровень обеспеченности витамином D высоко ассоциирован с риском развития инфекционных (острые респираторные вирусные инфекции, туберкулез), сердечно-сосудистых (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность), хронических воспалительных (болезнь Крона, целиакия), аллергических (бронхиальная астма), аутоиммунных (рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз) и различных неопластических заболеваний (рак молочной железы, рак прямой кишки, рак простаты) [9–13]. Таким образом, признано, что витамин D пересек границы метаболизма кальция и фосфатов и стал фактором обеспечения важнейших физиологических функций

Достигнуты значительные успехи в изучении метаболизма витамина D в организме, механизмов и путей реализации его биологических эффектов. К группе витамина D относится шесть стероидов (витамины D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ и D₆). Ключевую роль в организме человека играют два из них: витамин D₂ — эргокальциферол и витамин D₃ — холекальциферол. Это близкие по химической структуре имеющие сходные этапы метаболизма соединения. Они представляют собой кристаллы без цвета и запаха, устойчивые к воздействию высоких температур, нерастворимые в

воде и хорошо растворимые в жирах и органических соединениях. В виде предшественников могут поступать в организм человека как жирорастворимый компонент растительной (эргостерол) или животной (7-дигидрохолестерол) пищи и подвергаться всасыванию вместе с жирами в тонкой кишке.

Витамин D₂ — эргокальциферол (рис. 1) образуется в клетках растений из эргостерола. Основные источники эргокальциферола — рыба, молоко, а также хлеб и грибы. Витамин D₂, поступающий в организм с пищей, всасывается в тонком кишечнике, обязательно в присутствии желчи, далее включается в состав хиломикрон и транспортируется лимфатической системой в венозный кровоток, проходя затем аналогичные с холекальциферолом этапы метаболизма. Для его нормального всасывания необходимо присутствие в пище достаточного количества жира. Нарушение секреции желчи при заболеваниях печени и желчевыводящих путей существенно затрудняет всасывание витамина в кишечнике [14]. Эргокальциферол доступен также в форме различных лекарственных препаратов, однако проявляет крайне малую витаминную активность, в связи с чем практически не применяется и с 2012 г. эргокальциферол исключен из списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Рисунок 1.

Эргокальциферол

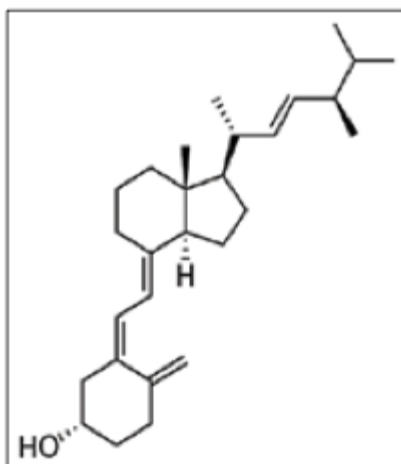
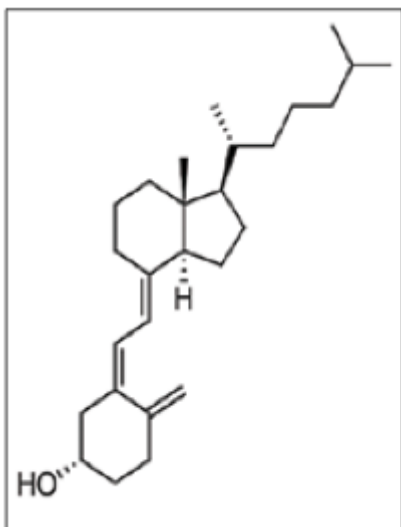


Рисунок 2.

Холекальциферол



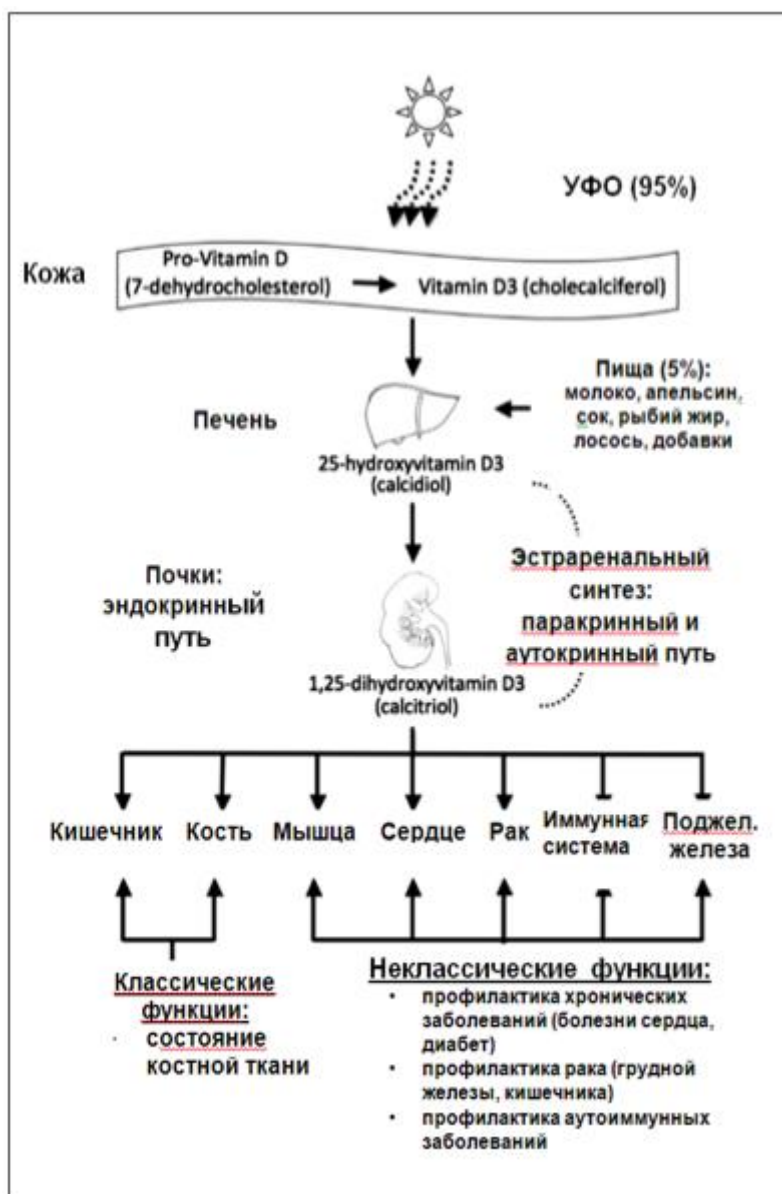
Витамин D₃ — холекальциферол (рис. 2) образуется в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи из 7-дегидрохолестерола (превитамин D) в результате неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света, с длиной волны 290-315 нм, реакции фотолиза. Активность процесса находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной — от степени пигментации кожи. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин D-связывающим белком и 70% его из кровотока поступает в печень, а другая часть поступает в жировые клетки, где формируется депо витамина D. Показано, что при воздействии солнечных лучей на кожу человека в одной эритемной дозе, содержание витамина D₃ в крови увеличивается так же, как после приема внутрь 10 000 МЕ витамина D₃ [15]. Однако развитие гипervитаминоза D при длительной инсоляции не происходит благодаря блокированию поступления избытка витамина D из кожи в кровоток и трансформации его в неактивные соединения. С возрастом содержание 7-дегидрохолестерола в эпидермисе снижается, соответственно, синтез витамина D₃ уменьшается и после 65 лет его уровень уменьшается более чем в 4 раза [1, 2].

Несмотря на то, что форма D₃ обладает большей метаболической активностью, а потому более значима для человека, все же корректнее говорить об обмене витамина D в целом. Сам по себе витамин D биологически неактивен, реализация его биологических эффектов возможна лишь после метаболических преобразований в печени до 25-гидроксивитамина D (25(OH)D, или кальцидиола) и в почках до 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D, или кальцитриола), который является конечным и самым активным метаболитом витамина D, а по специфике своего действия приравнивается к гормонам (D-гормон). Это стероидный гормон с эндокринным, паракринными и аутокринным эффектом.

Таким образом, основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках (рис. 3).

Рисунок 3.

Метаболизм витамина D



На первом этапе метаболизма витамин D комплексируется с витамин-D-связывающим белком (VDBP) и альбумином и транспортируются в печень. Далее в купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) холекальциферол и эргокальциферол путем гидроксирования превращаются в первый активный метаболит — 25(OH)D (25-гидроксивитамин D-кальцидиол). В исследованиях последних лет по идентификации ферментов, осуществляющих реакции гидроксирования витамина D₃ до 25(OH)D₃, показано, что в этой реакции задействованы также изоферменты цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6 [16]. 25(OH)D — является основным циркулирующим метаболитом витамина D, период его жизни составляет около 3 недель. Концентрация этого метаболита у здоровых детей находится в пределах 15-40 нг/мл, повышаясь летом, благодаря инсоляции до 25-40 нг/мл снижаясь зимой и ранней весной до 15-25 нг/мл. Уменьшение этого метаболита до 10 нг/мл свидетельствует о маргинальной обеспеченности организма витамином D и позволяет говорить о D-дефиците. Уровень 5 нг/мл и ниже соответствует состоянию D-авитаминоза. Известны заболевания, при которых нарушается образование 25(OH)D — это болезни печени, генетически детерминированное снижение или блок активности α-гидроксилазы при назначении лекарственных препаратов (люминал и другие противосудорожные препараты, глюкокортикоиды), конкурирующих за связь с конвертирующим ферментом [17, 18]. Таким образом, могут возникать условия для эндогенного дефицита витамина D даже при его

достаточном экзогенном поступлении в организм. Всасывание витамина D существенно зависит от присутствия других нутриентов [19].

25-гидроксиколекальциферол считается наиболее точным индикатором уровня витамина D. Это связано с тем, что 25(OH)D характеризуется длительным периодом полувыведения (около 3 недель). Уровень 25(OH)D отражает скорость накопления как эндогенного, так и экзогенного витамина D. Кроме того, синтез 25(OH)D в печени преимущественно регулируется субстратом, то есть неактивной формой витамина D, и в меньшей степени подвержен гуморальным воздействиям. Преобладающее количество метаболитов витамина D циркулирует в крови в связанном с VDBP состоянии и лишь очень небольшая его часть (0,02-0,05% 25(OH)D и 0,2-0,6% 1,25(OH)₂D) остается свободной. Концентрация не связанных с белком метаболитов витамина D поддерживается на достаточно стабильном уровне даже при заболеваниях печени и снижении продукции витамин D-связывающего белка и поэтому не является достоверным индикатором содержания витамина D в организме. В этой связи уровень витамин-D-связывающего белка в сыворотке крови может являться маркером физиологических и патологических изменений во время беременности, при заболеваниях печени, нефротическом синдроме и т.д.

Приблизительно 90-95% 25(OH)D тесно связаны со специфическим α-глобулином — витамин-D-связывающим белком (VDBP), который в свою очередь связан с сывороточным альбумином. У человека выделены 3 основных циркулирующих варианта VDBP (Gc1F, C2, и Gc1S), которые отличаются их сродством к 25(OH)D. Частота их полиморфизма отличается у лиц разных народностей и этносов. Так, вариант Gc1F чаще встречается у лиц с африканской родословной. У черных американцев установлено преобладание высокоаффинного Gc1F фенотипа с высоким сродством, причем у гомозигот уровень VDBP составлял лишь половину его концентрации у белых, у которых преобладал вариант Gc1S. Чернокожие имеют более низкие уровни 25(OH)D, им чаще ставят диагноз дефицит витамина D, но по сравнению с белыми они имеют более высокую минеральную плотность костной ткани и более низкий риск переломов [20, 21].

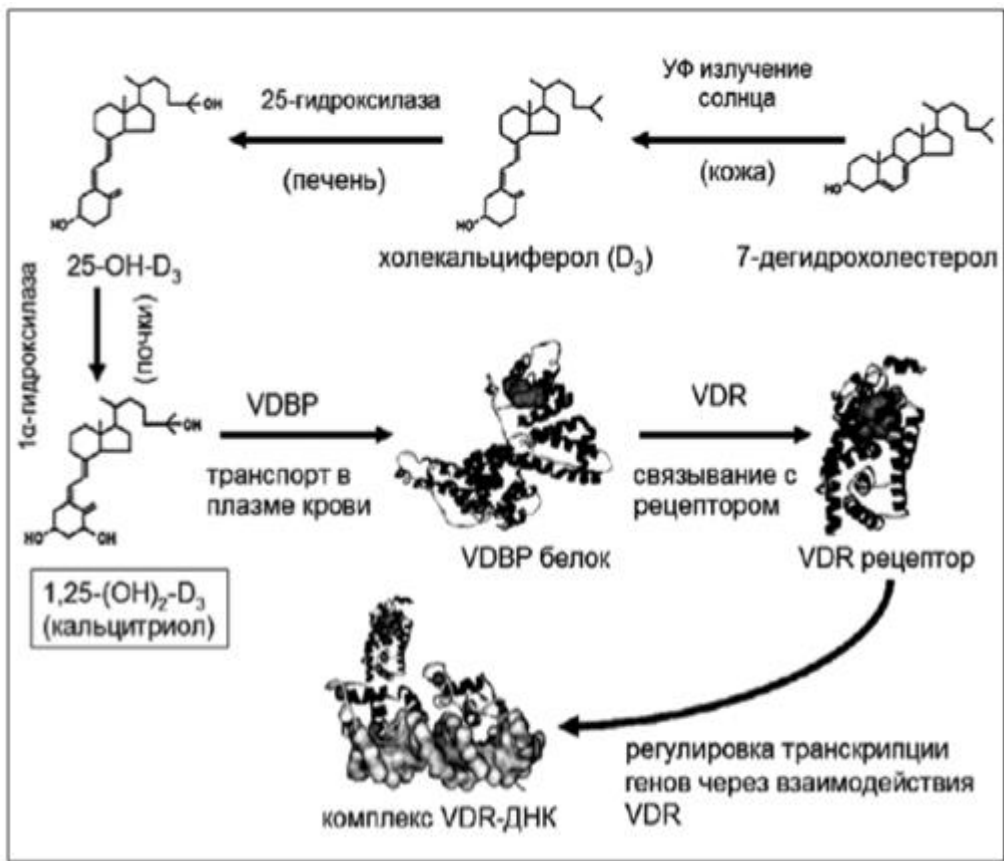
На втором этапе метаболизма при помощи транспортных белков (VDBP) 25(OH)D₃ переносится в почки (рис. 4). Комплекс 25(OH)D₃/VDBP взаимодействует с эндцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев — мегалином и кубилином, которые реабсорбируют 25(OH)D₃ из клубочкового фильтрата. На этом этапе метаболизма 25(OH)D₃ гидроксيليруется в почках при помощи митохондриального фермента семейства цитохрома P450 1α-гидроксилазы (CYP27B1) и 24-гидроксилазы до биологически высокоактивного метаболита кальцитриола (1,25(OH)₂D и 24,25(OH)₂D).

По современным представлениям, 1,25(OH)₂D — это гормон, по своей активности в 10-100 раз (по разным данным) превышающий активность 25(OH)D. Показано, что основная доля 1,25(OH)₂D в организме человека синтезируется в проксимальных канальцах почек, но некоторая часть синтезируется в разных типах клеток, которые экспрессируют CYP27B1 [22]. Имеются многочисленные доказательства того, что в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах, слизистой оболочке кишечника 25(OH)D₃ конвертируется в 1,25(OH)₂D₃ с помощью изофермента цитохрома P-450 CYP27A1 и митохондриального фермента CYP27B1 [23]. Предполагается, что ренальная продукция 1,25(OH)₂D₃ направлена на осуществление «классических» функций витамина D, а экстраренальная — на реализацию других биологических эффектов, на сегодняшний день являющихся предметом многочисленных исследований [24-26]. Считается, что дополнительный путь, но уже локальной коррекции метаболизма этого витамина, реализуется через способность многих клеток и тканей осуществлять паракринную секрецию кальцитриола за счет активности 25(OH)D-1α-гидроксилазы [26].

Таким образом, 25(OH)D является транспортной формой витамина D, а 1,25(OH)₂D — его гормональной формой, механизм действия которой аналогичен классическому действию стероидных гормонов. Данные о физиологической роли 24,25(OH)₂D противоречивы, известно, что он обладает некоторыми свойствами гормона. Считается, что его образование — главный способ катаболизма и экскреции производных витамина D в организме, т.е. это путь детоксикации избыточного количества витамина.

Рисунок 4.

Молекулярные механизмы воздействия витамина D



Скорость образования 1,25(OH)₂D зависит от сывороточной концентрации кальция, фосфата, паратиреоидного гормона (ПТГ). Последний непосредственно стимулирует синтез 1,25(OH)₂D, активируя 1-α-гидроксилазу, CYP27B1 в клетках проксимальных почечных канальцев. На концентрацию ПТГ в свою очередь по механизму обратной связи влияет как уровень самого активного метаболита витамина D₃, так и концентрация ионизированного кальция в плазме крови [27].

Проведенные ранее исследования показали, что 1,25(OH)₂D₃ является стероидным гормоном и его конечная точка приложения непосредственно связана с генетически детерминированными свойствами рецептора витамина D. Кальцитриол, подобно стероидным гормонам, оказывает свое биологическое действие после связывания со специфическими рецепторами-мишенями.

На сегодняшний день доказано, что мишенями активных метаболитов витамина D₃ являются рецепторы витамина D₃ (VDR — vitamin D receptor), которые присутствуют более чем в 38 органах и тканях организма и обеспечивают его плейотропный эффект [28, 29]. В этих тканях-мишенях

VDR функционируют как в клеточных ядрах — в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома, так и в плазматических мембранах в качестве модулятора экспрессии генов и активности целого ряда важнейших физико-химических и биохимических процессов [30]. Пониженный уровень кальцитриола ведет к снижению активации VDR, расположенных практически во всех тканях и органах, включая кишечник, почки, кости, иммунные клетки, кожу, сердце и мозг, что вызывает многообразные функциональные и морфологические нарушения. Напротив, активация VDR метаболитами витамина D, в частности при хронических заболеваниях почек, способна предотвратить или значительно уменьшить многие негативные последствия ХБП и снизить скорость потери почечной паренхимы.

Витамин D-рецепторы относятся к так называемому суперсемейству рецепторов стероидно-ретиноидно-тиреоидных гормонов. Эти рецепторы локализуются в клеточном ядре и способны избирательно связываться с небольшими по размерам липофильными молекулами-лигандами, проникающими через клеточную мембрану с последующей диффузией в ядро. Образуются димерные молекулы, связывающиеся со специфичным реагирующим элементом ядерной ДНК, за счет чего происходит модуляция транскрипции генов в клетках-мишенях, что вызывает изменение синтеза белковых молекул, осуществляющих в свою очередь реализацию соответствующих физиологических и биохимических реакций [14].

Таким образом, исследования последних лет сформировали представление о витамине D как о D-гормоне, обеспечивающем эффект как на генном, так и негенном уровне [31-33]. На генном уровне его активные метаболиты связываются со специфическими рецепторными белками. Гормон-рецепторный комплекс D_3 (VDR) имеет свой специфичный ДНК связывающий домен. При взаимодействии D_3 (VDR) комплекса с хроматином регуляторных областей ДНК образуется соединение VDR-ДНК, в результате чего избирательно стимулируется транскрипция ДНК. Этот процесс в свою очередь приводит к биосинтезу новых молекул мРНК и трансляции соответствующих белков, которые участвуют в физиологическом ответе. Например, активируется синтез одних белков (кальций-связывающий белок, остеокальцин, остеопонтин, кальбидин, орнитинкарбоксилаза, 24-гидроксилаза) или угнетается образование других (провоспалительные интерлейкины и др.) [32-35]. Показано, что на уровне транскрипции гена кальцитриол имеет прямой ингибирующий эффект на паращитовидные железы через супрессию мРНК ПТГ. Кальцитриол влияет на секрецию ПТГ также непрямым путем, повышая уровень Са сыворотки за счет усиленной адсорбции в кишечнике. Рецепторы к витамину D обнаружены не только в тонкой кишке и костях, но и в почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, гладких мышцах сосудов, клетках костного мозга, самой кости, а также в лимфоцитах, моноцитах, макрофагах. На протяжении последних десятилетий активно изучается роль гена, кодирующего рецептор VDR. Установлено, что VDR является медиатором действия $1,25(OH)_2D_3$ путем модуляции транскрипции генов-мишеней и, на сегодняшний день, позиционирован как один из генов-кандидатов генетического контроля поддержания достаточной костной массы [36]. В работах последних лет продемонстрировано наличие ассоциации аллелей VDR с процессом ремоделирования костей и с минеральной плотностью костной ткани [37, 38].

Негенные механизмы воздействия витамина D активно изучаются, показана их важная роль в паракринном и аутокринном действии $1,25(OH)_2D_3$. Рецепторы к кальцитриолу обнаружены в большинстве тканей организма и обладают способностью синтезировать его благодаря наличию собственной 25OHD-1 α -гидроксилазы. Таким образом, дополнительный путь, но уже локальной коррекции метаболизма этого витамина, реализуется через способность многих клеток и тканей осуществлять паракринную секрецию $1,25(OH)_2D_3$ кальцитриола за счет активности 25OHD-1 α -гидролазы.

Почечная продукция $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ происходит в ответ на снижение уровня ионов Ca^{2+} в сыворотке крови. Снижение содержания ионов Ca^{2+} в сыворотке крови стимулирует и продукцию паратгормона паращитовидными железами. Паратгормон индуцирует экспрессию CYP27B1 в клетках первичных почечных канальцев. Активность продукции кальцитриола в основном зависит от уровня содержания ионов кальция и фосфатов, фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в сыворотке крови. Кальцитриол, попадая в ядро клеток кальциевых каналов, взаимодействует с гетеродимером, который образован рецептором витамина-D (vitamin D receptor — VDR) и α -рецептором ретиноевой кислоты (retinoic acid α -receptor — RXR). Образование комплекса $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}/\text{RXR}$ обуславливает взаимодействие VDR с витамин D-регуляторными элементами промоторных областей целевых генов, что приводит к усилению их транскрипции, в частности генов, влияющих на обмен кальция, — гена переходного рецепторного потенциального катионного канала, подсемейства V, 6-го члена (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6 — TRPV6), гена кальций-связывающего белка (calcium-binding protein — CaBP) кальбиндина 9K. Продукты данных генов обеспечивают увеличение абсорбции ионов Ca^{2+} в тонком кишечнике.

Достаточный уровень концентрации ионов Ca^{2+} и HPO_4^{-2} в сыворотке крови обеспечивает адекватную минерализацию костной ткани. В остеобластах $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ индуцирует экспрессию трансмембранного лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (receptor activator of nuclear factor- κB ligand — RANKL). Остеобластный RANKL, взаимодействуя с рецептором RANK преостеокластов, индуцирует их созревание в зрелые остеокласты. Зрелые остеокласты участвуют в резорбции Ca^{2+} и фосфора из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови. Увеличение продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ происходит до некоторого метаболического момента. При достижении определенного уровня концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови он по принципу обратной связи ингибирует собственную продукцию. В основе данной отрицательной обратной связи лежит подавление VDR экспрессии гена CYP27B1. Кроме того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ индуцирует продукцию остеоцитами FGF-23, который ингибирует синтез паратгормона [3, 24, 26, 38]. Под влиянием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, превращающей кальцитриол в биологически неактивную кальцитроевую кислоту, которая выделяется с желчью. Период полувыведения витамина D из организма составляет около 19 дней. Он выводится путем экскреции с желчью, первоначально в кишечник (15-30% от введенной дозы в течение суток), где подвергается энтерогепатической циркуляции (повторное всасывание). Оставшаяся часть выводится с содержимым кишечника. Скорость исчезновения исходного витамина из плазмы крови составляет 19-25 часов, но при накоплении в тканях время его пребывания в организме может составить до 6 месяцев.

Всасывание в кишечнике витамина D, содержащегося в препаратах, обязательно происходит при участии и желчных кислот, и жирных кислот за счет мицеллообразования (эмульгации). Мицеллы — наночастицы с «жировой начинкой» (содержащей витамин D) и гидрофильной оболочкой, которая позволяет наночастицам равномерно распределяться по всему объему водного раствора [14]. Мицеллированная форма витамина D важна потому, что его усвоение в кишечнике происходит только при участии желчных кислот (что подразумевает образование мицелл). У пациентов с муковисцидозом, холестазом и другими нарушениями функции печени (стеатогепатитом и др.) или при соблюдении определенных диет секреция желчных кислот снижается. Это затрудняет мицеллообразование и, следовательно, резко снижает усвоение витамина D (в т.ч. из масляных растворов) и других жирорастворимых витаминов. Пальмитаты в составе маргарина и свиного жира могут также тормозить всасывание витамина. Мицеллированные («водорастворимые») растворы витамина D (Аквадетрим) обеспечивают хорошую степень всасывания практически во всех возрастных группах пациентов (дети,

взрослые, пожилые) с минимальной зависимостью от состава диеты, приема препаратов, состояния печени и биосинтеза желчных кислот

Таким образом, роль метаболитов витамина D не ограничивается лишь регуляцией уровня кальция. В условиях целостного организма влияние метаболитов витамина D многогранно и обусловлено сложным взаимодействием большой группы факторов, биологические функции витамина D в организме многообразны, а геномные и негеномные эффекты витамина многочисленны.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что снижение пребывания на солнце в течение последних 40 лет приводит человечество к большинству болезней во всем мире. Достоверно доказано, что увеличение обеспеченности витамина D снижает частоту диабета, остеопороза, респираторных заболеваний, артериальной гипертензии, аутоиммунных и онкологических заболеваний (молочной железы, кишечника, простаты). С низким уровнем витамина D связывают развитие аллергических заболеваний, болезней сердца, метаболического синдрома и ожирения [39, 40].

Профилактические дозы витамина D у детей и взрослых, вероятно, будут увеличены [41, 42]. Применяемые сейчас 500 МЕ в сутки достаточны для поддержания оптимального уровня метаболизма Ca и P, но недостаточны для реализации некальциемических функций холекальциферола. «Enough for the bones, not for the body» — «Достаточно для кости, но недостаточно для тела».

ЛИТЕРАТУРА

1. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Пер с англ. — М. — СПб: Издательство БИНОМ: «Невский диалект», 2000. — 560 с.
2. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. — М.: Анахарсис, 2005. — 152 с.
3. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects // J Med Nutr Nutraceut. 2012;1:17-26.
4. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice // Alternative medicine review. — 2008. — Vol. 13, №1. — P. 6-20.
5. D. McCarthy, P. Duggan, M. O'Brien. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2005. — Vol. 21, Issue 9. — P. 1073-1083.
6. Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger et al. Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans // N Engl J Med. — 2013;369:1991-2000.
7. Kebashni Thandrayen, John M. Pettifor. Endocrinology and Metabolism // Clinics of North America. — 2010. — Vol. 39, Issue 2. — P. 303-320.

8. Kienreich K., Grübler M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F., Dekker J.M., Pilz S. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease // *Indian J Med Res*, 2013;137:669-79.
9. Kate A. Ward, Geeta Das, Jacqueline L. Berry et al. Vitamin D Status and Muscle Function in Post-Menarchal Adolescent Girls // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — Vol. 94. — P. 559-563.
10. Baeke F., Takiishi T., Korf H, Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system // *Curr Opin Pharmacol.* — 2010;10,Issue 4:482-496.
11. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection // *J Laryngol Otol.* — 2010,124(5):465-9.
12. Khoo A.L., Chai L., Koenen H., Joosten I., Netea M., van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2012;38(2):122-135.
13. Jørgensen S.P., Agnholt J., Glerup H.. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* — 2010, Vol. 32, Issue 3, p. 377-383.
14. Громова О.А. Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. В печати.
15. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med.*2007;357:266-81.
16. Prosser, D.E., Jones, G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D // *Trends Biochem Sci.* 2004; 29: 12: 664-673.
17. Мальцев С.В., Архипова Н.Н., Шакирова Э.М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. — 2012, Казань, 120 с.
18. Мальцев С.В. Рахит // *Рациональная фармакотерапия детских заболеваний.* — М.: Литтерра, 2007. — С. 285-297.
19. Weber F. Absorption mechanisms for fat-soluble vitamins and the effect of other food constituents // *Prog Clin Biol Res.* — 1981;77:119-135.
20. Carter G.D., Phinney K.W. Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? // *Clinical Chemistry.* — June 2014, vol. 60, no. 6, 809-811.
21. Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger et al. Vitamin D — Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans // *N Engl J Med.* — 2013;369:1991-2000.
22. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2009;7:58-63.
23. Drocourt L., Ourlin J.C., Parcussi J.M. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes // *J. Biol. Chem.* — 2002;277:28:251:25-32.

24. Руснак Ф.И. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек // Вестник научно-технического развития. — 2009. — № 11 (27). — С. 52-64.
25. Zehnder D., Bland R., Williams M.C. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2001. — P. 86.
26. Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D // Clin Rev. Bone. Miner. Metab. — 2009. — 7. — P. 2-19.
27. Мальцев С.В., Архипова Н.Н. Витамин D в практике педиатра // Практическая медицина. — 2008. — № 06(08). — С. 12-23.
28. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 113-119.
29. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future // Exp. Biol. Med. — 2010. — Vol. 235 (9). — P. 1034-1045.
30. Adams J.S. Update in Vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 471-478.
31. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94. — P. 26-34.
32. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 591-595.
33. Sivri S.K. Vitamin D metabolism // Calcium and vitamin D metabolism / IFA. — 2010. — P. 256.
34. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D. Новый взгляд на давно существующую проблему. Пособие для врачей-педиатров. — Москва, 2010. — 96 с.
35. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly // Clin Endocrinol. — 2005. — Vol. 623. — P. 265-281.
36. 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. — С. 27-31.
37. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency // Mol. Nutr. Food Res. — 2011. — Vol. 55, № 1. — P. 96-108.
38. Крохина К.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Беляева И.А. Динамика маркеров остеогенеза у новорожденных детей в норме и при патологии // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 28-32.
39. Chowdhury R et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies // BMJ 2014 Apr 1. — Vol. 348. — g1903.

40. www.vitamindwiki.com, 2013.

41. Marshall T.G. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making // *Bio Essays*, 2008. — Vol. 30, № 2. — P. 173-182.

42. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective // *J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85, № 3. — P. 649-650.

REFERENCES

1. Riggz B.L., Melton L.Dzh. Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lechenie [Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment]. Moscow; Saint Petersburg: Izdatel'stvo BINOM: "Nevskiy dialect", 2000. 560 p.

2. Shvarts G.Ya. Vitamin D i D-gormon [Vitamin D and D-hormone]. Moscow: Anakharsis, 2005. 152 p.

3. Gupta V. Vitamin D: Extra-skeletal effects. *J Med Nutr Nutraceut.* 2012;1:17-26.

4. Cannell J., Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice. *Alternative medicine review*, 2008, vol. 13, no. 1, rr. 6-20.

5. D. McCarthy, P. Duggan, M. O'Brien. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005, vol. 21, issue 9, pp. 1073-1083.

6. Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger et al. Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med.*, 2013;369:1991-2000.

7. Kebashni Thandrayen, John M. Pettifor. *Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America*, 2010, vol. 39, issue 2, rr. 303-320.

8. Kienreich K., Grübler M., Tomaschitz A., Schmid J., Verheyen N., Rutters F., Dekker J.M., Pilz S. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res*, 2013;137:669-79.

9. Kate A. Ward, Geeta Das, Jacqueline L. Berry et al. Vitamin D Status and Muscle Function in Post-Menarchal Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009, vol. 94, rr. 559-563.

10. Baeke F., Takiishi T., Korf H, Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.*, 2010;10, Issue 4:482-496.

11. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol.*, 2010, 124(5):465-9.

12. Khoo A.L., Chai L., Koenen H., Joosten I., Netea M., van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2012; 38(2):122-135.

13. Jørgensen S.P., Agnholt J., Glerup H.. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, vol. 32, issue 3, rr. 377-383.
14. Gromova O.A. Torshin I.Yu., Pronin A.V. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoy formy vitamina D na osnove mitsell [Pharmacology of water-soluble form of vitamin D on the basis of the micelles].
15. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.*, 2007;357:266-81.
16. Prosser, D.E., Jones, G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004; 29: 12: 664-673.
17. Mal'tsev S.V., Arkhipova N.N., Shakirova E.M. Vitamin D, kal'tsiy i fosfaty u zdorovykh detey i pri patologii [Vitamin D, calcium and phosphate in healthy children and in pathology]. Kazan, 2012, 120 p.
18. Mal'tsev S.V. Rakhit [Rickets]. *Ratsional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevaniy*. Moscow: Litterra, 2007. Pp. 285-297.
19. Weber F. Absorption mechanisms for fat-soluble vitamins and the effect of other food constituents. *Prog Clin Biol Res.* 1981;77:119-135.
20. Carter G.D., Phinney K.W. Assessing Vitamin D Status: Time for a Rethink? *Clinical Chemistry*, June 2014, vol. 60, no. 6, pp. 809-811.
21. Camille E. Powe, Michele K. Evans, Julia Wenger et al. Vitamin D-Binding Protein and Vitamin D Status of Black Americans and White Americans. *N Engl J Med.*, 2013;369:1991-2000.
22. Bikle D. Vitamin D and Immune Function: Understanding Common Pathways. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 2009;7:58-63.
23. Drocourt L., Ourlin J.C., Parcussi J.M. et al. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 2002;277:28:251:25-32.
24. Rusnak F.I. Vitamin D and progression of kidney disease. *Vestnik nauchno-tekhnicheskogo razvitiya*, 2009, no. 11 (27), pp. 52-64 (in Russ.).
25. Zehnder D., Bland R., Williams M.C. et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α hydroxylase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001, r. 86.
26. Holick M.F. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic, Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic Rev. Bone. Miner. Metab.*, 2009, 7, rr. 2-19.
27. Mal'tsev S.V., Arkhipova N.N. Vitamin D in pediatric practice. *Prakticheskaya meditsina*, 2008, no. 06(08), pp. 12-23 (in Russ.).

28. Spirichev V.B. On the biological effects of vitamin D. *Pediatrics*, 2011, vol. 90, no. 6, pp. 113-119 (in Russ.).
29. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp. Biol. Med.*, 2010, vol. 235 (9), pp. 1034-1045.
30. Adams J.S. Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, vol. 95, pp. 471-478.
31. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94, pp. 26-34.
32. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2010, vol. 26, pp. 591-595.
33. Sivri S.K. Vitamin D metabolism. Calcium and vitamin D metabolism. *ITA.*, 2010, pp. 256.
34. Zakharova I.N., Korovina N.A., Borovik T.E., Dmitrieva Yu.A. Rakhit i gipovitaminoz D. Novyy vzglyad na davno sushchestvuyushchuyu problemu. Posobie dlya vrachey-pediatrov [Rickets and vitamin deficiencies D. A new look at the long-standing problem. Allowance for pediatricians]. Moscow, 2010. 96 p.
35. Mosekilde L. Vitamin D and the Elderly. *Clin Endocrinol.*, 2005, vol. 623, pp. 265-281.
36. Reusheva S.V., Panicheva E.A., Pastukhova S.Yu., Reushev M.Yu. The value of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2013, no.11, pp. 27-31 (in Russ.).
37. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011, vol. 55, no. 1, pp. 96-108.
38. Krokhina K.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Belyaeva I.A. Dynamics of markers of bone formation in newborn infants in normal and pathological conditions. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 28-32 (in Russ.).
39. Chowdhury R et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014, Apr 1, vol. 348, g1903.
40. www.vitamindwiki.com, 2013.
41. Marshall T.G. Vitamin D discovery outpaces FDA decision making. *Bio Essays*, 2008, vol. 30, no. 2, pp. 173-182.
42. Vieth R., Bischoff-Ferrari H., Boucher B.J. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *J. Clin. Nutr.*, 2007, vol. 85, no. 3, pp. 649-650.