

© Н.В. Агранович\*, Л.А. Пилипович, Л.В. Алботова, А.Т. Классова, 2019

УДК 616.61-036.12 : 577.161.2-008.64.019.941

Для цитирования: Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Классова А.Т. К вопросу о дефиците витамина D при хронической болезни почек. Литературный обзор. Нефрология 2019; 23 (3): 21–28. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28

For citation: Agranovich N.V., Pilipovich L.A., Albotova L.V., Klassova A.T. About the question of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. Literature review. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (3): 21–28 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-3-21-28

*Н.В. Агранович\*, Л.А. Пилипович, Л.В. Алботова, А.Т. Классова*

## К ВОПРОСУ О ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА D ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Кафедра поликлинической терапии, Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

*N.V. Agranovich\*, L.A. Pilipovich, L.V. Albotova, A.T. Klassova*

## ABOUT THE QUESTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. LITERATURE REVIEW

Stavropol State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

Дефицит витамина D относится к числу состояний, которые в настоящее время вызывают повышенный интерес в связи с широкой распространённостью практически во всех регионах мира и характеризуются крайне неблагоприятными последствиями для здоровья и качества жизни пациентов. Проведенные в последние годы масштабные исследования продемонстрировали высокую распространённость дефицита витамина D в различных возрастных группах, при различных заболеваниях и в различных географических регионах. Активное изучение внекостных (некальциемических) эффектов витамина D позволило оценить его разнообразные эффекты, включая иммуностропные, влияние на сердечную и скелетную мускулатуру, прямое действие на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, адипоциты, синтез гормонов и ряда биологически активных веществ. В настоящее время накоплено достаточно сведений о влиянии витамина D на темпы прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). У пациентов с ХБП снижение продукции кальцитриола в проксимальных канальцах почек ассоциируется с риском развития нефросклероза и артериальной гипертензии. Своевременное выявление недостаточности витамина D затруднено из-за разнообразия клинических проявлений, стёртого, малосимптомного и нередко атипичного течения при различных заболеваниях. Скрининг дефицита витамина D в группах генетического риска признан одним из способов первичной профилактики многих хронических неинфекционных заболеваний, в том числе аутоиммунных, почечных и онкологических.

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит витамина D, биологическая роль, хроническая болезнь почек

### ABSTRACT

Vitamin D deficiency is among the conditions that are currently causing increased interest due to the high prevalence in almost all regions of the world and are characterized by extremely adverse consequences for the health and quality of life of patients. Large-scale studies conducted in recent years have demonstrated a high prevalence of vitamin D deficiency in various age groups, various diseases and various geographical regions. The active study of extraosseous (non-calcemic) effects of vitamin D made it possible to evaluate its diverse effects, including immunotropic, effects on the heart and skeletal muscles, the direct effect on the  $\beta$ -cells of the pancreatic islets of Langerhans, adipocytes, the synthesis of hormones and a number of biologically active substances. Currently, enough information has been accumulated on the effect of vitamin D on the progression of chronic kidney disease (CKD). In patients with CKD, decreased calcitriol production in the proximal tubule of the kidney is associated with the risk of nephrosclerosis and arterial hypertension. The timely detection of vitamin D deficiency is difficult due to the diversity of clinical manifestations, erased, low-symptom, and often atypical course in various diseases. Screening for vitamin D deficiency in genetic risk groups is recognized as one of the primary prevention methods for many chronic non-communicable diseases, including autoimmune, renal, and oncological diseases.

**Keywords:** vitamin D, vitamin D deficiency, biological role, chronic kidney disease

\*Агранович Н.В. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. Тел.: 8 962-443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru. ORCID:0000-0002-3717-7091

Параллельно с актуализацией важных проблем здравоохранения – ожирения, сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных и некоторых других заболеваний на протяжении последних трех десятилетий наблюдается всплеск интереса к витамину D, а эпидемиологические исследования во всем мире демонстрируют важную роль этого витамина в регуляции многих гормонально-метаболических эффектов организма [1–5].

Вещество, открытое ещё в 1919–1920 гг. британским ученым, врачом и фармакологом профессором Эдвардом Мелланби (Edward Mellanby) путем облучения ультрафиолетовой лампой пищевых продуктов и кожных покровов и подробно изученное лауреатом Нобелевской премии по химии 1928 года профессором Адольфом Виндаусом (Adolf Windaus), получило название «антирахитический витамин» [1, 6] и с начала 30-х до 70–80-х годов XX века рассматривалось преимущественно как средство для лечения рахита у детей. Это позволило значительно уменьшить заболеваемость рахитом, а также развить индустрию пищевых добавок на основе витамина D (так называемые «препараты витамина D»). Но после открытия в 70-е годы рецепторов витамина D, выяснения механизма образования и метаболизма витамина D, некоторых аспектов его воздействия на живой организм внимание к этому гормоноподобному соединению резко повысилось [7, 8].

Термин «витамин D» относится к группе жирорастворимых витаминов и объединяет группу сходных по химическому строению веществ – секостероидов. Как «истинный» витамин D, имеющий первоочередные эффекты на организм, рассматривается холекальциферол. Он образуется в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина. Считается, что кратковременное (в течение 10–30 мин) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D, тогда как повторное пребывание на солнце в обнаженном виде с появлением умеренной кожной эритемы вызывает повышение уровня кальцидиола выше наблюдаемого при многократном его введении в дозе 10 000 МЕ (250 мкг) в день.

В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки. Другие представители этой группы – D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub> и D<sub>5</sub> считаются модифицированными производными витамина D.

Нормой для кальцидиола считается уровень >30 нг/мл, диапазон 20–29 нг/мл – расценивается

как его недостаточность, а <20 нг/мл – как дефицит. На уровень кальцидиола в сыворотке крови влияют такие факторы, как высокая физическая активность, низкий индекс массы тела, светлая кожа, достаточное ультрафиолетовое облучение, мужской пол, высокое поступление с пищей витамина D, генетические особенности [9–13].

Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D, доказывают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. Однако биологическая роль витамина D не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли данного витамина в организме человека [14, 15].

Активное изучение внеклеточных (некальциемических) эффектов витамина D позволили оценить его разнообразные иммуностропные эффекты, влияние на сердечную и скелетную мускулатуру, прямое действие на β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, адипоциты, синтез гормонов и биологически активных веществ, важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы, механизмах секреции инсулина.

Проведенные в последние годы масштабные исследования по проблеме дефицита витамина D представили данные о статистически значимой корреляции между дефицитом витамина D и распространенностью ряда заболеваний.

Результаты многочисленных исследований указывают на важную роль витамина D и в обеспечении функции иммунной системы, вследствие чего дефицит витамина является одним из факторов развития иммуноопосредованных заболеваний – иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии. Доказано протективное значение витамина D в отношении развития метаболического синдрома, эндокринных нарушений, в том числе сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов. Установлено, что активная форма витамина D (кальцитриол), участвуя в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, подавляет опухолевый рост [16–19].

В последние годы появляется все больше доказательств участия витамина D и в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания включают в себя широкий спектр болезней сердца и кровеносных сосудов и являются серьезной проблемой современного здравоохранения, представляя собой ведущую причину смертности и инвалидизации во всем

мире. Основными доказанными факторами риска сердечно-сосудистой патологии на сегодняшний день являются неправильное питание, физическая инертность, употребление табака и алкоголя, психоэмоциональная перегрузка. Немаловажное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы оказывают и другие факторы, одним из которых является дефицит витамина D. Важным доказательством данного факта явилась обнаруженная взаимосвязь между дефицитом витамина D и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [20–22].

Проведенные эпидемиологические и клинические наблюдения ученых-медиков США в начале 2000-х годов позволили сделать предположение, что именно недостаточность витамина D может быть одним из факторов, определяющим географические и сезонные колебания уровня заболеваний сердца и сосудов [23]. По их данным, температурный фактор в зимнее время, вероятность общего и местного переохлаждения способствуют нарушениям липидного обмена, повышению артериального давления и, в конечном итоге, приводят к ухудшению прогноза при заболеваниях сердца, в частности влияют на тяжесть течения инфаркта миокарда. Также ими было рассмотрено возможное влияние изменений в рационе питания, снижение физической активности и повышение употребления алкоголя, которые также подтвердили прямую зависимость.

Большое количество работ было выполнено с целью выяснения роли витамина D в развитии гипертонической болезни. Оказалось, что по мере снижения уровня кальцидиола у обследованных увеличивался риск развития артериальной гипертензии [24–27].

Важные данные получили американские ученые во главе с J. Forman [28], которые показали эффективность приема препаратов витамина D для профилактики и лечения гипертонической болезни. В их исследованиях на здоровых людях была выявлена закономерность – чем выше доза приема препарата витамина D, тем ниже показатели систолического давления. Кроме того, показатели артериального давления имели обратную линейную корреляцию и с уровнями сывороточного кальцидиола.

Аналогичные исследования проводились не только на здоровых лицах, но и в группах больных с гипертонической болезнью. Так, китайские ученые [29] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с гипертонической болезнью I–II степени тяжести.

Всем больным была назначена обычная терапия гипотензивным препаратом «Нифедипин» в дозе 30 мг/сут. В последующем одной половине пациентов, назначен препарат витамина D (2000 МЕ/сут), второй – плацебо.

При мониторинге артериального давления в течение 6 мес наблюдения в группе пациентов, принимающих витамин D, произошло значительное увеличение средних уровней в сыворотке крови кальцидиола до нормальных показателей (в среднем  $34,1 \pm 12,2$  нг/мл), а также было отмечено существенное снижение показателей артериального давления: систолического – на 6,2 мм рт. ст. и диастолического – на 4,2 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ( $p < 0,001$ ). Полученные данные позволили сделать вывод о том, что назначение препаратов витамина D приводит к снижению артериального давления и может быть использовано в качестве адъювантной терапии для пациентов, страдающих гипертонической болезнью I–II степени. По показателям безопасности и переносимости препаратов различий между двумя группами в данном исследовании установлено не было.

Аналогичные данные были получены и в других 32 наиболее обстоятельных исследованиях, проводимых с 2007 по 2013 год в разных странах мира – США, Китае, Нидерландах, Германии, Великобритании, Франции, Финляндии, Испании, Италии, Швеции, Дании, Норвегии, Южной Кореи, Израиле, Австралии и др. [30–34].

Огромное значение в расширении наших знаний об участии витамина D в регуляции сердечно-сосудистой системы имеет открытие его способности подавлять секрецию ренина юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков. Решающая роль в установлении и изучении данного свойства витамина D принадлежит американскому ученому Ya.Ch. Li [35]. Проведенные исследования позволили выявить удивительный факт: все нокаутные по VDR (с дефицитом витамина D) мыши показывали повышенную экспрессию ренина в тканях, причем его уровень был в несколько раз выше, чем у мышей контрольной группы. Так, он выяснил, что увеличение экспрессии ренина у VDR–/– мышей вызывало повышение более чем в 2,5 раза сывороточных уровней ангиотензина II. Это сопровождалось значительным ростом как систолического, так и диастолического давления (более чем на 20 мм рт. ст.) и развитием гипертрофии сердца. Кроме того, VDR–/– мыши поглощали в два раза больше воды и, следовательно, выделяли при-

мерно в два раза больше мочи. Причем уровень глюкозы в сыворотке крови оставался в пределах референтных значений, что свидетельствовало о реализации эффектов ангиотензина II при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Для подтверждения роли витамина D в регуляции ренина экспериментальным мышам был назначен кальцитриол по 30 пмоль ежедневно. В результате этого уже спустя 2 дня после двух доз препарата экспрессия в почках мРНК ренина снизилась на 35 %, а после пяти доз – на 50 %. Это явилось дополнительным доказательством того, что витамин D обладает отрицательным регулирующим воздействием на продукцию ренина в естественных условиях.

Наряду с этим, хорошо известным фактом является то, что дефицит витамина D сопровождается развитием вторичного гиперпаратиреоза. В связи с вышеизложенным недостаточность витамина D может вызывать нарушения функциональных свойств сосудов, сердца и способствовать развитию кальцификатов.

Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина D в патогенезе сахарного диабета [36–38]. Установлено, что пациенты с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов характеризуются более высокой степенью гиповитаминоза D. Обсуждается роль в патогенезе сахарного диабета, вызванных дефицитом витамина D, изменений кальциевого гомеостаза и иммунных нарушений. Вместе с тем, появляется все больше доказательств противодиабетических свойств витамина D благодаря его прямому воздействию на  $\beta$ -клетки, стимулируя секрецию инсулина, а также увеличивая чувствительность к инсулину, в том числе повышая экспрессию инсулиновых рецепторов.

Необходимо отметить, что исследования последних лет демонстрируют обратную корреляцию уровней кальцидиола с развитием не только сердечно-сосудистых расстройств и диабета, но и метаболического синдрома, включающего гипертонию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе [39].

Влияние витамина D на иммунную систему разнообразно и разнонаправленно. Витамин D снижает эффект системного воспаления у больных с СД 2 типа посредством нескольких механизмов, кальцитриол защищает  $\beta$ -клетки поджелудочной железы от цитокин-индуцированного апоптоза, оказывая влияние на экспрессию и активность цитокинов. Ассоциированная с ожирением инсулинорезистентность (ИР) сопровождается повы-

шением уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  [40]. *In vitro* кальцитриол ингибирует хроническое иммунное воспаление (провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), возникающее при ожирении [41]. Продукты внутриклеточной активации цитокинов снижают чувствительность рецепторов к инсулину, генерируя формирование ИР. При ожирении индекс массы тела (ИМТ) отрицательно коррелирует с уровнем кальцидиола, индексом массы жира, паратиреоидного гормона (ПТГ).

Сложная цепочка биотрансформации витамина D, исключительная важность тубулярного компонента почечной ткани для образования его гормоноактивных метаболитов, гормонозависимый процесс регуляции их синтеза и рецепции определяют значимость ренальной патологии как предиктора нарушений обмена витамина D с развитием дефицита его активных метаболитов и последующих минеральных и костных нарушений [42, 43].

Уровень образования гормона D в организме взрослого здорового человека составляет около 0,3–1,0 мкг/сут. Первая реакция гидроксирования осуществляется преимущественно в печени (до 90 %) и около 10 % – вне печени при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной транспортной формы – кальцидиола. Гидроксирование витамина D в печени не является объектом каких-либо внепеченочных регулирующих влияний и представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксирования протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня кальцидиола в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D. Частично транспортная форма витамина D поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования.

Последующая реакция 1 $\alpha$ -гидроксирования кальцидиола протекает в основном в эпителиальных клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы (25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилаза, CYP27B1) [44–46]. Образование в почках кальцитриола регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов [47, 48]. Существенную роль в этом играет паратиреоидный гормон, на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень

самого кальцитриола, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови.

В настоящее время накоплено достаточно сведений о влиянии витамина D на темпы прогрессирования ХБП и специфических эффектах кальцитриола, не связанных с его кальциотропной активностью: влияние на рост и развитие клеток, модуляция апоптоза, регуляция аутоиммунитета через воздействие на Т- и В-лимфоциты, макрофаги [49–51].

В эксперименте на животных показано, что при гломерулонефрите кальцитриол подавляет пролиферацию мезангиальных клеток (уменьшает экспрессию пролиферативного ядерного антигена клеток), снижает степень гломерулосклероза (синтез коллагена I и IV типа) и альбуминурии [52]. У пациентов с ХБП снижение продукции кальцитриола в проксимальных канальцах сопровождается развитием интерстициального фиброза [53]. Доказано, что витамин D блокирует продукцию NFκB, нуклеарного фактора, поддерживающего хроническое воспаление в почечной ткани, оказывая при этом противовоспалительное действие, аналогичное влиянию стероидов [54, 55].

Основным маркером повреждения почек является протеинурия. В ряде работ показано, что кальцитриол способен снижать протеинурию у мышей при ХБП 3–4 стадии, в том числе и при экспериментальном волчаночном нефрите [56, 57]. Антипротеинурический эффект витамина D подтвержден в экспериментальных моделях на животных с заболеваниями почек и СД (1 и 2 типы) в клинике при диабетическом гломерулосклерозе. Применение витамина D в эксперименте у крыс с нефроэктомией предупреждает повреждение подоцитов и достоверно уменьшает альбуминурию [58, 59].

К значительным нарушениям метаболизма витамина D приводит нефротический синдром, развивающийся при многих заболеваниях почек, так как повышенная проницаемость стенки гломерул для белков приводит к потере с мочой транспортной формы витамина D – кальцидиола. Вследствие этой потери происходит значительное снижение концентрации кальцидиола в крови.

Негативное влияние дефицита витамина D на течение ХБП показано в экспериментальных исследованиях, где его применение сопровождалось уменьшением гипертрофии клубочков и повреждения подоцитов, мезангиальной пролиферации, выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза [58, 60, 61]. Авторы данных исследований высказали мнение о целесообраз-

ности коррекции дефицита и необходимости включения витамина D в схему патогенетической терапии гломерулонефрита.

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) стимулирует продукцию целого ряда цитокинов, способствующих развитию протеинурии, нефросклероза и артериальной гипертензии, которые играют важную роль в прогрессировании ХБП. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что витамин D подавляет гиперпродукцию ренина и, тем самым, активность РААС [62, 63]. В эксперименте у мышей, генетически лишенных рецепторов к витамину D, выявлена повышенная продукция ренина и ангиотензина II. Стимуляция рецепторов к витамину D препятствовала активации РААС. В культуре клеток *in vitro* введение кальцитриола подавляло транскрипцию гена ренина за счет геномного механизма, связанного с воздействием на ядерные рецепторы к витамину D, что связывает дефицит витамина D и риск развития нефросклероза и АГ [64]. Происходит это независимо от кальциевого гомеостаза и нарушений водно-солевого обмена.

Выраженное снижение почечной продукции кальцитриола характерно в первую очередь для лиц пожилого возраста с ХБП, что связано с ограничением инсоляции и снижением активности витамина D в коже. Это следует учитывать при ведении данной группы.

Активация рецепторов витамина D является перспективным направлением в замедлении прогрессирования нефропатии любого генеза [65, 66].

Таким образом, проведенные исследования показали высокую распространенность дефицита витамина D в различных возрастных группах, при различных заболеваниях и в различных географических регионах.

Проблема неуклонного роста частоты дефицита витамина D, с которой столкнулось здравоохранение большинства развитых и развивающихся стран мира, является мультидисциплинарной, для ее решения требуются нетривиальные подходы.

Комбинация геномных и негеномных механизмов и метаболические эффекты витамина D на различные звенья патогенеза ХБП может рассматриваться в качестве одного из предикторов формирования тяжелых и осложненных форм ее течения.

Полученные данные о «неклассической» роли витамина D явились основанием для рекомендаций по применению препаратов витамина D даже на начальных стадиях ХБП. Можно предполо-

жить, что в ближайшем будущем витамин D и его аналоги найдут клиническое применение в комплексном лечении ХБП независимо от ее генеза.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Климов ЛЯ, Захарова ИН, Курьянинова ВА и др. Недостаточность витамина D и ожирение у детей и подростков: насколько взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (часть 1). *Медицинский совет* 2017;19:214–220 [Klimov LYa, Zakharova IN, Kurianinova VA et al. Vitamin D insufficiency and obesity in children and adolescents: How intertwined the two global pandemic. Role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and insulin resistance (part 1). *Medical council* 2017;19:214–220 (In Rus.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-214-220
2. Шварц ГЯ. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. *Лекарственные средства* 2011;1:33–42 [Schwartz GJ. Types of vitamin D deficiency and their pharmacological correction. *Medicines* 2011;1:33–42 (In Rus.)]
3. Blüher M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Manage* 2013;3:389–400
4. Koszowska AU, Nowak J, Dittfeld A et al. Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol* 2014;39(2):260–264. Doi: 10.5114/cej.2014.43732
5. Köstner K, Denzer N, Müller CS et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res* 2009;29:3511–3536
6. Mellanby E. Experimental rickets. *Medical Research (G.B.) SRS*; 61:1–78
7. Захарова ИН, Яблочкова СВ, Дмитриева ЮА. Известные и неизвестные факты о витамине D. *Вопросы современной педиатрии* 2013;12(2):26–31 [Zakharova IN, Yablochkova SV, Dmitrieva UA. Known and unknown facts about vitamin D. *Questions of modern Pediatrics* 2013;12(2):26–31 (In Rus.)]. Doi: 10.15690/vsp.v12i2.616
8. Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1535–1541. Doi: 10.2215/CJN.01160308
9. Шварц ГЯ. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты. *Медицинский совет* 2015;18:102–110 [Schwartz GJ. Renaissance vitamin D: molecular-biological, physiological and pharmacological aspects. *Medical council* 2015;18:102–110 (In Rus.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2015-18-102-103
10. Мойсеенок АГ, Кучер АС, Янковская ЛВ и др. Витамин D – расширение биохимических функций и возможности коррекции витаминного и кальциевого гомеостаза. Биогеохимия химических элементов и соединений в природных средах: материалы II Междунар. шк.-семинара для молодых исследователей. Тюмень, 2016:109–123 [Moiseenok AG, Kucher AS, Yankovska LV et al. Vitamin D – the expansion of the functions and possibilities of correcting biochemical vitamin and calcium homeostasis. Biogeochemistry of chemical elements and compounds in natural Wednesday: materials of the II International. NIS-Seminar for young researchers. Tyumen, 2016:109–123 (In Rus.)]
11. Enns JE, Taylor CG, Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, and LepR Are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. *J Obes* 2011;2011:168659. Doi: 10.1155/2011/168659
12. Florez H, Martinez R, Chacra W et al. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103 (3-5):679–681. Doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.032
13. Targher G, Bertolini L, Scala L et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(7):517–524. Doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002
14. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Вне-скелетные эффекты витамина D. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2014;1-2:19–25 [Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Mayilyan EA. Vneskeletnye effects of vitamin D. *Pain. Joints. Spine* 2014;1-2:19–25 (In Rus.)]
15. Шварц ГЯ. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. *Лекарственные средства* 2011;1:33–42 [Schwartz GJ. Types of vitamin D deficiency and their pharmacological correction. *Medicines* 2011;1:33–42 (In Rus.)]
16. Abd-Allah SH, Pasha HF, Hagrass HA, Alghobashy AA. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children. *Gene* 2014;536(2):430–434. Doi: 10.1016/j.gene.2013.12.032
17. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E et al. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:297–303. Doi: 10.2147/DMSO.S60569
18. Badawi A, Sayegh S, Sallam M et al. The global relationship between the prevalence of diabetes mellitus and incidence of tuberculosis: 2000–2012. *Glob J Health Sci* 2014;7(2):183–191. Doi: 10.5539/gjhs.v7n2p183
19. Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, Saeedi F. Status of Vitamin-D in diabetic patients. *Caspian J Intern Med* 2014;5(1):40–42
20. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62(3):248–262. Doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.020
21. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(3):170–177. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00408.x
22. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Экстра-скелетные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2015;1:43–51 [Povoroznyuk VV, Reznichenko NA, Mayilyan EA. Jekstraskeletynye effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Pain. Joints. Spine* 2015;1:43–51 (In Rus.)]
23. Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159–1165. Doi: 10.1001/archinte.167.11.1159
24. Gangula PR, Dong YL, Al-Hendy et al. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013;1(5):134–148
25. Зейд СК, Яковлева ЛВ. Оценка статуса витамина D у детей подросткового возраста с первичной артериальной гипертензией. *Экология человека* 2017;5:38–41 [Zeid SK, Yakovleva LV. Evaluation of vitamin D status among adolescent children with primary hypertension. *Human ecology* 2017;5:38–41 (In Rus.)]
26. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Ильина МН и др. Опыт лечения витамином D: возможно ли повлиять на метаболические и кардиоваскулярные факторы риска у детей с ожирением? *Артериальная гипертензия* 2015;21(4):426–435 [Nikitina IL, Todieva AM, Rollin MN et al. Experience of treatment of vitamin D: is it possible to affect the metabolic and cardiovascular risk factors in children with obesity? *Arterial hypertension* 2015;21(4):426–435 (In Rus.)]
27. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Каронова ТЛ и др. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитоклинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина* 2013;3(20):37–46 [Nikitina IL, Todieva AM, Karonova TL et al. Relationship levels of vitamin D, adipocytokine content and metabolic disorders in children with obesity. *Translational Medicine* 2013;3(20):37–46 (In Rus.)]
28. Forman JP, Scott JB, Ng K et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61(4):779–785. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.111.00659
29. Chen WR, Liu ZY, Shi Y et al. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: A randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2014;235(1):102–109. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011

30. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol* 2014;6(5):260–276. Doi: 10.4330/wjc.v6.i5.260
31. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(3):170–177. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00408.x
32. Margolis KL, Ray RM, Van Horn et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008;52(5):847–855. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991
33. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas* 2009;62(3):248–262. Doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.020
34. Слободская НС, Янковская ЛВ, Морголь АС. Потребление витаминов и минералов женщинами с артериальной гипертензией с разным уровнем витамина D в организме. Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию основания УО «Гомельский государственный медицинский университет». Гомель, 2016. С. 924–926 [Slobodskaya NS, Jankovskaja LV, Morgol AS. Consumption of vitamins and minerals in women with arterial hypertension with different levels of vitamin D in the body. Actual problems of medicine. researcher. Church. Rep. researcher-Scient. Conf, Dedi. 25-anniversary of the EE "Gomel State Medical University". Gomel, 2016. С. 924–926 (In Rus.)]
35. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69–87. Doi: 10.2147/JIR.S63898
36. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17:509–511. Doi: 10.1096/fj.02-0424fje
37. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005;31:318–325
38. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244–2246. Doi: 10.2337/dc06-0946
39. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1444–1448. Doi: 10.1038/oby.2011.404
40. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:506–515. Doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009
41. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:277–287. Doi: 10.1007/s11154-014-9301-0
42. Ермоленко ВМ. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В: Ермоленко ВМ. *Нефрология. Руководство для врачей. 2-е изд.* Медицина, М., 2000 [Ermolenko VM. Violation fosforno-calcieivogo Exchange. V: Yermolenko VM. *Nephrology. Guide for physicians. 2-Ed.* Mmedicine, М., 2000 (In Rus.)]
43. Швецов МЮ. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема. *Consilium Medicum* 2014;(7):51–64 [Shvetsov MY. Chronic kidney disease as a problem obshhemedicinskaja. *Consilium Medicum* 2014;(7):51–64 (In Rus.)]
44. Шварц ГЯ. Витамин D и D-гормон. Анахарсис, М., 2005, 152 с. [Schwartz GJ. Vitamin D and D-hormone. Anacharsis, М., 2005, 152 p. (In Rus.)]
45. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Rev Drug Discovery* 2010;9:941–955. Doi: 10.1038/nrd3318
46. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep* 2014;3:495. Doi: 10.1038/bonekey.2013.229
47. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 2012;523(1):95–102. Doi: 10.1016/j.abb.2012.02.016
48. Lanske B, Razaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007;18(12):771–777. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.002
49. Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(3):77–81 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Role of vitamin D in the development of hypertension. *Cardiovascular therapy and Prevention* 2012;11(3):77–81 (In Rus.)]
50. Реушева СВ, Паничева ЕА, Пастухова СЮ и др. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания* 2013;11:27–31 [Reusheva SV, Panicheva EA, Pastukhova SU. Value of vitamin D deficiency in the development of human diseases. *Success of modern natural sciences* 2013;11:27–31 (In Rus.)]
51. Руснак ФИ. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек. *Вестник научно-технического развития* 2009;11(27):52–64 [Rusnak FI. Vitamin D and kidney disease progression. *Bulletin of scientific and technological development* 2009;11(27):52–64 (In Rus.)]
52. Panichi V, Migliori M, Taccola D et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001;60(1):87–95. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00775.x
53. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Ster Biochem Molec Biol* 2004; 89-90: 387–392
54. Yap HK, Cheung W, Murugasu B. Down regulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephritic syndrome. *Jordan Abstr 11th. Congr. of IPNA*, London, 1998
55. Xing N, Maldonado ML, Bachman LA et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Comm* 2002;297(3):645–652
56. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(6):2823–2828. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00755.x
57. Williams S, Malatesta K, Norris K. Vitamin D and Chronic Kidney Disease. *Ethn Dis* 2009;19 (4 Suppl 5):S5-8–11
58. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229–238. Doi: 10.1172/JCI15219
59. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1):69–77. Doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.015
60. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):754–759. Doi: 10.1093/ajcn/83.4.754
61. Zhou C, Lu F, Cao K et al. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74(2):170–179. Doi: 10.1038/ki.2008.101
62. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial* 2007;20(4):316–324. Doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x
63. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Talk Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vitamin D-FGF-23-klotho in Chronic Kidney Disease. *Am J Soc Nephrol* 2011;22(9):1603–1609. Doi: 10.1681/ASN.2010121251
64. Kong J, Qiao G, Zhang Z et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008; 74(12):1577–1581. Doi: 10.1038/ki.2008.452
65. Wang XX, Jiang T, Shen Y et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(3):801–810. Doi: 10.1152/ajprenal.00338.2010
66. Zhang Z, Sun L, Wang Y et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73(2):163–171. Doi: 10.1038/sj.ki.5002572

**Сведения об авторах:**

Проф. Агранович Надежда Владимировна, д-р мед. наук  
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, заведующая кафедрой. Тел.: 8-962-443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3717-7091>

Prof. Nadezhda V. Agranovich, MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 355017, Russia, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, chief. Phone: 8(962) 443-04-50, E-mail: nagranovich@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-3717-7091>

Пилипович Людмила Алексеевна  
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ассистент. Тел.: 8 903-446-69-88, E-mail: rakitina.l@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6517-7427>

Lyudmila A. Pilipovich, MD  
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant  
Phone: 8 903-446-69-88, E-mail: rakitina.l@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-6517-7427>

Алботова Лаура Владимировна  
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский го-

сударственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, аспирант. Тел.: 8 928-365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1121-6774>  
Laura V. Albotova  
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, Graduate student. Phone: 8(928) 365-55-56, E-mail: laurka-2015@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-1121-6774>

Классова Айгуль Тахировна  
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, ассистент. Тел.: 8-919-752-46-52, E-mail: aigul.pirmuhametova@yandex.ru  
Aigul T. Klassova, MD  
Affiliation: 355017, Stavropol, str. Mira, 310, Stavropol State Medical University, Department of Polyclinic Therapy, assistant. Phone: 8-919-752-46-52, E-mail: aigul.pirmuhametova@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 27.12.2018

Принята в печать: 26.02.2019

Article received: 27.12.2018

Accepted for publication: 26.02.2019