

© 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)<sub>2</sub>D) 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. Rheznichenko, 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)<sub>2</sub>D) function lies in maintaining of calcium and phosphates normal concentrations in a blood plasma that is necessary for adequate bone tissue mineralization and skillet 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.

**В**итамин D (VD) — это группа биологически активных жирорастворимых соединений, включающая более 50 метаболитов, которые образуются под воздействием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений из стероидов [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 стеринов, 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.

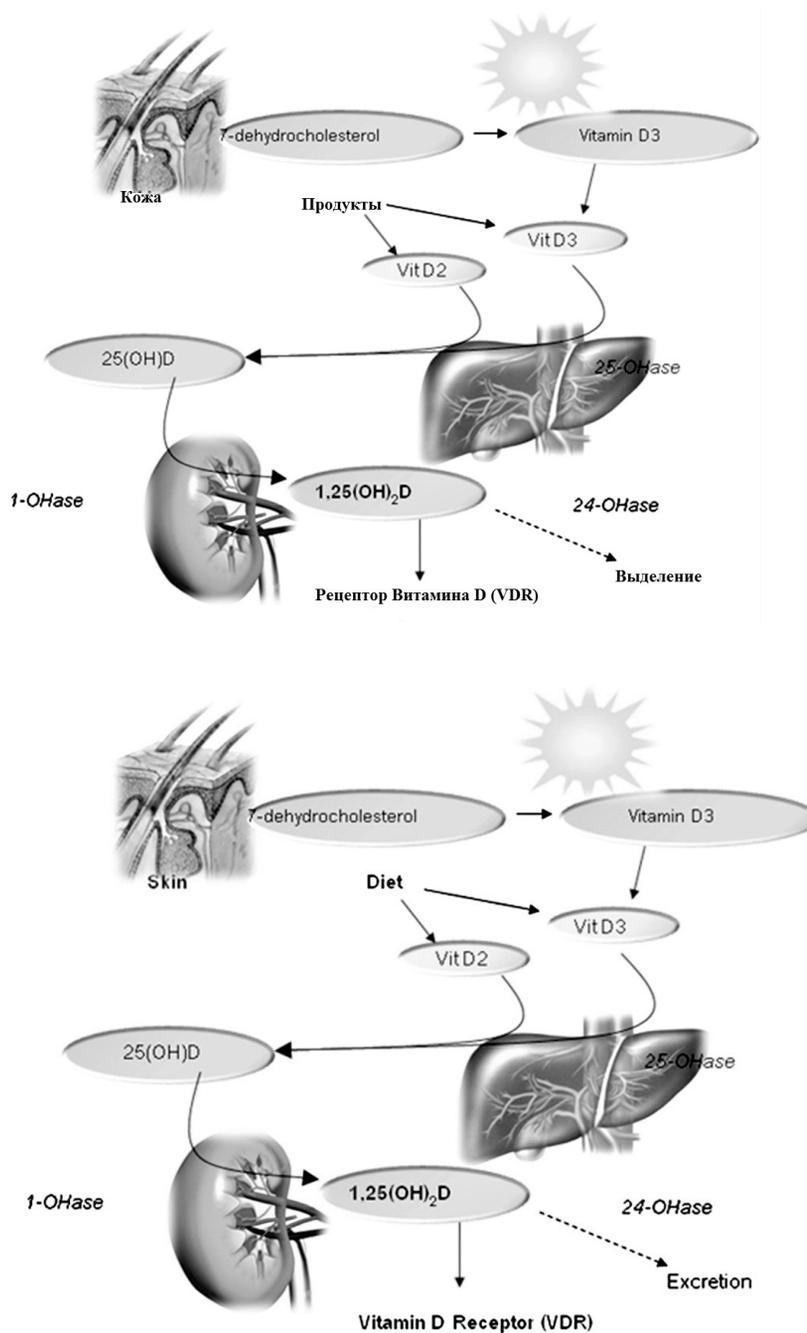


Рисунок 1. Схема метаболизма витамина Д (адаптировано по Tang J.Y. et al. [11]). Примечание: 25-OHase - 25-гидроксилаза, 1-OHase - 1-альфа-гидроксилаза, 24-OHase - 24-гидроксилаза.  
 Figure 1. The scheme of vitamin D metabolism (adapted from Tang J.Y. et al. [11]). Note: 25-OHase, 1-OHase - 1-alpha 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 аккумулироваться 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 эргокальцидол (25-гидроксивитамин D2, 25(OH)D2). Кальцидиол и эргокальцидол 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)<sub>2</sub>D: 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)<sub>2</sub>D обратным образом зависят от сывороточных концентраций кальция и фосфора и регулируются рядом факторов [14]. Так, уровень экспрессии CYP27B1 и синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D почками стимулируется паратиреоидным гормоном и инсулиноподобным фактором роста-1. Кроме того, по типу обратной связи 1,25(OH)<sub>2</sub>D регулирует свою собственную продукцию, а также секрецию паратиреоидного гормона в паращитовидных 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 ко-рецептора, 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D.

Помимо основного механизма образования 1,25(OH)<sub>2</sub>D в почечных канальцах к настоящему времени выявлены и другие его источники. Экстракренальное образование 1,25(OH)<sub>2</sub>D возможно в кератиноцитах, макрофагах, клетках паращитовидной 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)<sub>2</sub>D. 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)<sub>2</sub>D 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.

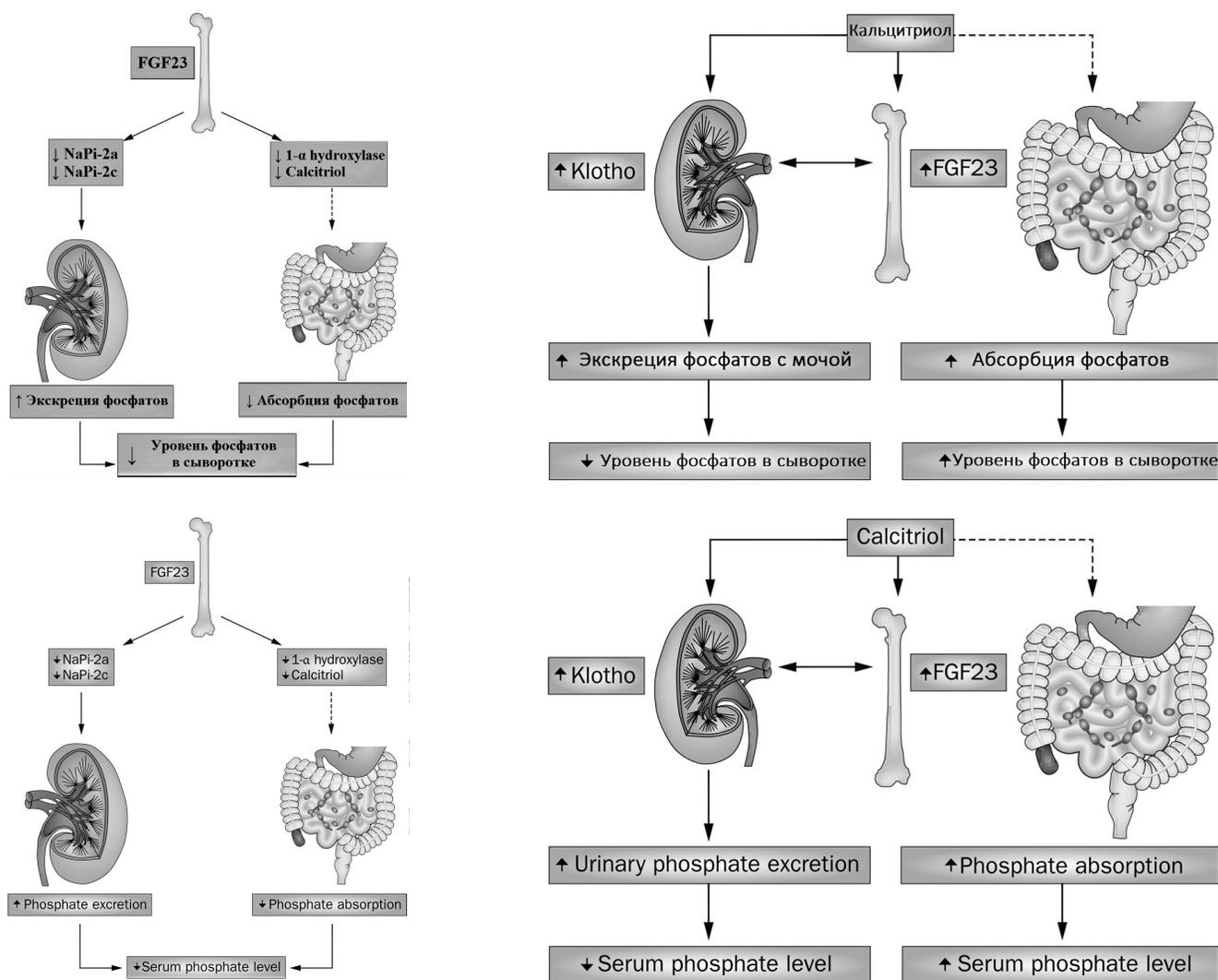


Рисунок 2. Система VD-FGF23-Klotho в регуляции фосфорного обмена (адаптировано по Razzaque M.S. [16]).

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 phosphorus 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 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 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и фосфата ( $\text{HPO}_4^{-2}$ ) 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(OH) $_2$ 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  $\text{Ca}^{2+}$  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(OH) $_2$ 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 привело к повышению сывороточных уровней 25(OH)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(OH) $_2$ D и эффективности абсорбции Ca при низких концентрациях в сыворотке крови 25(OH)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(OH) $_2$ 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  $\text{Ca}^{++}$ -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  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 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, усилить 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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , так и VDR в остеобластах и остеоцитах [30]. Данный факт позволил сделать предположение о возможном прямом регулирующем действии  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  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

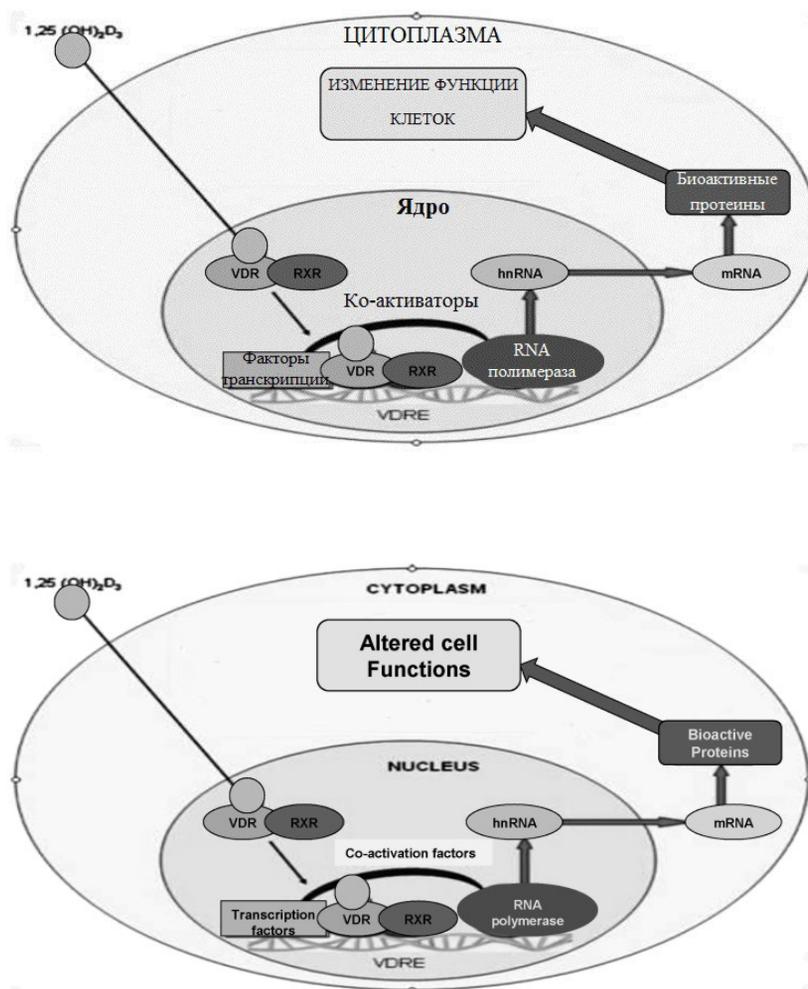


Рисунок 3. Схема регуляции витамином D (1,25-дигидровитамин D3) генов мишеней (адаптировано по Min B. [32]).

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 гормона 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-интегринина. Поэтому воздействием  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  через VDR в остеобластах обеспечивает прямую регуляцию экспрессии вышеуказанных генов. Это, в конечном итоге, приводит к увеличению продукции остеокальцина, остеопонтина, бета-3-интегринина, 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 кальцитроевой 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 мышечных 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  $\text{Ca}^{2+}$  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 формировании 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 extraskelatal 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/NEJMra070553
- 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: 1 $\alpha$ -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., Weldon 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 Ca<sup>2+</sup> 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. 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D(3) 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. Gastroenterologija 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 extra-skeletal 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, Mozhukhina 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 JF, 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 D(3) 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