



ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Бадридинова Б. К.

*Бухарский государственный медицинский институт. Бухара,
Узбекистан*

***Аннотация.** Широкая распространенность дефицита витамина D вызывают повышенный интерес в связи с крайне неблагоприятными последствиями для здоровья и качества жизни пациентов. Проведенные в последние годы масштабные исследования продемонстрировали высокую распространенность 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 β -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, биологическая роль, хроническая болезнь почек.

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 «анти-рахитический 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 - D₁, D₂, D₄ и D₅ 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 внекостных (некальциемических) эффектов витамина D позволили оценить его разнообразные иммунотропные 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. Сердечнососудистые 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 Корее, 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 примерно 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 β -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 β -клетки поджелудочной железы от цитокин-индуцированного апоптоза, оказывая влияние на экспрессию и активность цитокинов. Ассоциированная с ожирением инсулинорезистентность (ИР) сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6 и IL-1 β [40]. In vitro кальцитриол ингибирует хроническое иммунное воспаление (провоспалительные цитокины IL-1 β , 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 α -гидроксирования кальцидиола протекает в основном в эпителиальных клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 α -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 кальцитропной 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 $\text{Nf-}\kappa\text{B}$, 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 целесообразности 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 водносолевого 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 предположить, что в ближайшем будущем витамин D и его аналоги найдут клиническое применение в комплексном лечении ХБП независимо от ее генеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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 <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.5114/ceji.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. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.616>
8. Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(5):1535-1541. <https://doi.org/10.2215/CJN.01160308>
9. Шварц ГЯ. Ренессанс витамина D: молекулярнобиологические, физиологические и фармакологические аспекты. Медицинский совет 2015;18:102-110. <https://doi.org/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
11. Enns JE, Taylor CG, Zahradka P. Variations in Adipokine Genes AdipoQ, Lep, andLepR Are Associated with Risk for Obesity-Related Metabolic Disease: The Modulatory Role of Gene-Nutrient Interactions. J Obes 2011;2011:168659. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002>
14. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Внескелетные эффекты витамина D. Боль.Суставы.Позвоночник 2014;1-2:19-25
15. Шварц ГЯ. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. Лекарственные средства 2011;1:33- 42
16. Abd-Allah SH, Pasha HF, Nagrass 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n2p183>



19. Bayani MA, Akbari R, Banasaz B, Saeedi F. Status of VitaminD 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00408.x>
22. Поворознюк ВВ, Резниченко НА, Майлян ЭА. Экстраклеточные эффекты витамина D: роль в патогенезе сердечнососудистых заболеваний. *Боль. Суставы. Позвоночник* 2015;1:43-51
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. <https://doi.org/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
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
27. Никитина ИЛ, Тодиева АМ, Каронова ТЛ и др. Взаимосвязь уровня витамина D, содержания адипоцитокинов и метаболических нарушений у детей с ожирением. *Трансляционная медицина* 2013;3(20):37-46
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. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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



35. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69-87. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00586.2009>
41. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15:277-287. <https://doi.org/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
43. Швецов МЮ. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема. *Consilium Medicum* 2014;(7):51- 64
44. Шварц ГЯ. Витамин D и D-гормон. Анахарсис, М., 2005, 152 с. [Schwartz GJ. Vitamin D and D-hormone. Anacharsis, M., 2005, 152 p. (In Rus.)]
45. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Rev Drug Discovery* 2010;9:941-955. <https://doi.org/10.1038/nrd3318>
46. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep* 2014;3:495. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.016>
48. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007;18(12):771-777. <https://doi.org/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
50. Реушева СВ, Паничева ЕА, Пастухова СЮ и др. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека. *Успехи современного естествознания* 2013;11:27-31
51. Руснак ФИ. Витамин D и прогрессирование заболеваний почек. *Вестник научно-технического развития* 2009;11(27):52-64
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. <https://doi.org/10.1046/j.15231755.2001.00775.x>
53. Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the reninangiotensin 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. <https://doi.org/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. 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. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.04.015>*
59. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Clin Nutr 2006;83(4):754-759. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.4.754>*
60. 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. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.101>*
61. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x>*
62. 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. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121251>*
63. 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. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.452>*
64. 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. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00338.2010>*