

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	7
Глава 1. Результаты фундаментальных исследований открывают горизонт клинических применений витамина D	13
1.1 Биотрансформации витамина D и молекулярные механизмы воздействия его витаминов	16
1.2 Полногеномный анализ связывания рецептора витамина D с геномной ДНК	21
Материалы и методы	35
1.3. О недостаточности инсоляции для компенсации дефицита витамина D	39
Литература	43
Глава 2. Эпидемиологические исследования недостаточности витамина D	47
2.1. Содержание активных метаболитов витамина D в сыворотке крови как показатель обеспеченности организма витамином D	49
2.2 О распространенности низкой обеспеченности витамином D	50
2.3 Результаты скринингового обследования обеспеченности витамином D детей и подростков в России	55
Материалы и методы	66
Литература	70
Глава 3. Костные проявления низкой обеспеченности организма витамином D	73
3.1. О медицинской истории рахита	76
3.2. О диагностике рахита	79
3.3. Низкая обеспеченность витамином D как один из факторов риска развития рахита	82
3.4. Витамин D и остеопенические состояния у подростков	88
3.5. Витамин D и остеопороз	91
Литература	92
Глава 4. Фундаментальные роли кальция в организме. О коррекции дефицита кальция	95
4.1. Основы молекулярной физиологии кальция	97
4.2. О клинической и лабораторной диагностике кальцийдефицитных состояний	101
4.3. Системно-биологический анализ кальцийзависимых белков протеома человека и перспективы использования органических солей кальция	104
4.4. О компенсации дефицита кальция	127
4.5. Мировой опыт применения кальциевых препаратов в клинической практике	130
4.6. Молекулярные роли кальция, витамина D и других нутриентов в физиологических механизмах закрытия родничков	151

4.7. Сравнительный анализ растворимости различных препаратов кальция в зависимости от кислотности среды.....	168
Материалы и методы	179
Литература	181
Глава 5. Роли витамина D в поддержании мышечной и соединительной ткани	197
5.1. Молекулярные механизмы воздействия витамина D на структуру соединительной ткани	199
5.2. Молекулярно-биологические механизмы и клинические данные по воздействию витамина D на функции мышечной ткани	219
5.3. О применении активных форм витамина D в программе комплексного ухода за кожей лица (авторы Гилельс А. В., Жукова И. К., Громова О. А., Торшин И. Ю.).....	239
Материалы и методы	253
Литература	257
Глава 6. О взаимосвязи дефицита витамина D и заболеваний почек (авторы Мозжухина Л. И., Кисельникова О. В., Утц И. А., Костина М. Л., Исмаилов С. Э., Громова О. А., Торшин И. Ю.)	269
6.1. Влияние витамина D на метаболизм кости и патологию скелета при ХБП	271
6.2. Патология почек, витамин D и рахитоподобные заболевания.....	276
6.3. Витамин D и мочекаменная болезнь (МКБ).....	277
Литература	278
Глава 7. Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения при избыточной массе тела и сахарном диабете	281
7.1. Дефицит витамина D и патофизиология диабета.....	283
7.2. Фундаментальные исследования и молекулярные механизмы воздействия витамина D на регуляцию жирового обмена, инсулина и глюкозы.....	286
7.3. Эпидемиологические исследования связи дефицита витамина D и диабета	289
7.4. Результаты метаанализов эпидемиологических исследований.....	291
7.5. О соответствии между результатами доказательной и фундаментальной медицины	293
7.6. Витамин D, диабет и коморбидные патологии	294
7.7. Клинические исследования препаратов витамина D для профилактики и лечения диабета	296
7.8. О дозировке витамина D для профилактики и терапии ожирения, глюкозотолерантности, диабета	298
Литература	303
Глава 8. Витамин D в неврологии	309
8.1. Нейропротекторные и нейротрофические эффекты витамина D.....	311
8.2. Роли витамина D в торможении нейродегенерации и в поддержке когнитивных способностей	328
8.3. Нейростероидные роли витамина D.....	342
Литература	356
Глава 9. Витамин D — «забытый» иммуномодулятор	369
9.1. Витамин D как фактор неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций	371

9.2. Противоопухолевые эффекты витамина D.....	385
9.3. Экспериментальное исследование противоопухолевых эффектов витамина D в водном растворе мицелл.....	398
9.4. О ролях витамина D в профилактике и терапии аллергических заболеваний у детей	403
Материалы и методы	404
Литература	406
Глава 10. Об обосновании норм потребления витамина D для детей.....	417
10.1. О зависимости результативной дозы витамина D от возраста ребенка.....	419
10.2. Компенсация недостаточности витамина D в раннем возрасте	425
10.3. Нутрициальная поддержка витамином D во время беременности и в раннем возрасте.....	426
10.4. Компенсация дефицита витамина D при различных состояниях у детей и подростков	429
10.5. Профилактика/терапия витамин-D-зависимых патологий	433
10.6. О диапазоне норм 25-гидроксивитамина D в плазме крови.....	434
Литература	437
Глава 11. О витамине D в составе водного раствора мицелл	441
11.1. Всасывание и биодоступность витамина D	443
11.2. Фундаментальные физико-химические принципы образования мицелл в водных растворах	444
11.3. Желчные кислоты, мицеллообразование и биоусвояемость витамина D	446
11.4. О мицеллообразовании в водорастворимом препарате витамина D («Аквадетрим»).....	451
Литература	455
Глава 12. Витамин D и спорт высоких достижений	457
12.1. О «спортивных» ролях витамина D	459
12.2. Распространенность дефицита витамина D у спортсменов.....	460
12.3. Сезонные вариации обеспеченности спортсменов витамином D.....	464
12.4. Другие молекулярные эффекты воздействия витамина D на функцию мышц.....	466
12.5. Клинические исследования воздействия витамина D на функцию скелетно- мышечной системы и достижение спортивных результатов	467
12.6. О препаратах для компенсации дефицита витамина D.....	471
Литература	472
Глава 13. Роли витамина D в профилактике и терапии женского бесплодия	477
13.1. Витамин D и репродуктивная система женщин	479
13.2. Витамин D и менструальный цикл.....	482
13.3. Витамин D и функции яичников.....	483
13.4. Роли витамина D в поддержке эндометрия.....	485
13.5. Витамин D и эффективность ЭКО: клинические исследования	486
Литература	492
Глава 14. Дефицит витамина D — фактор риска синдрома поликистозных яичников	495
14.1. Витамин D и поликистоз яичников.....	497
14.2. Клинико-эпидемиологические исследования эффектов уровней 25(OH)D в крови у пациенток с синдромом поликистозных яичников	499

14.3. Уровни 25(ОН)D и антропометрические показатели пациенток с синдромом поликистозных яичников.....	500
14.4. Уровни 25(ОН)D и показатели состояния репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников.....	502
14.5. Молекулярно-физиологические механизмы действия витамина D при синдроме поликистозных яичников.....	503
14.6. Витамин D и профилактика патологий, коморбидных СПКЯ.....	507
14.7. Клинические исследования приема препаратов витамина D при синдроме поликистозных яичников.....	509
14.8. О коррекции дефицита витамина D у подростков с избыточной массой тела.....	510
Литература	512
Глава 15. О ролях витамина D в профилактике и терапии мужского бесплодия	517
15.1. Витамин D и мужское бесплодие	519
15.2. Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи дефицита витамина D и нарушений репродуктивной функции у мужчин	520
15.3. Результаты молекулярно-биологических исследований указывают на важность метаболизма витамина D для поддержания репродуктивной функции	521
15.4. Экспериментальные исследования эффектов дефицита витамина D на репродуктивную функцию	524
15.5. Экспериментальные исследования эффектов препаратов витамина D на репродуктивную функцию	527
15.6. О клинических исследованиях эффектов компенсации дефицита витамина D	531
Литература	533
Глава 16. О биологических ролях метаболитов витамина D в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий	537
16.1. О метаболитах витамина D.....	539
16.2. О биотрансформациях и фармакокинетике холекальциферола	541
16.3. Метаболиты витамина D ₃ и возможные ошибки в оценке дефицита витамина D.....	548
16.4. Биологические роли метаболитов витамина D ₃ и данные фундаментальных исследований	549
16.5. Уровни метаболитов витамина D ₃ и клиническая диагностика различных патологий	552
Литература	556
Заключение	560
Приложение 1. Основные вехи в истории исследований витамина D	564
Приложение 2. Пищевые источники витамина D	567

ГЛАВА 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОТКРЫВАЮТ ГОРИЗОНТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ ВИТАМИНА D



Физиологические эффекты витамина D осуществляются посредством геномных и негеномных механизмов. Геномные механизмы опосредованы взаимодействиями рецептора витамина D (VDR) с геномной ДНК. Комплексного анализа всех возможных геномных эффектов витамина D до сих пор не проведено. В настоящей работе представлены результаты полногеномного биоинформационного анализа взаимодействий рецептора витамина D с ДНК генома человека. Методами системно-биологического анализа проведен анализ биологических ролей белков, которые специфически ассоциированы с воздействием рецептора VDR. Произведена рубрикация всех известных к настоящему времени специфических биологических ролей витамина D, которые включают поддержание стабильности генома (в том числе цикл деления клетки, ремонт ДНК, реструктурирование хромосом), поддержку процессов синтеза и деградации белков, иммунитета, регуляцию эмбриогенеза, энергетический метаболизм. К геномным ролям витамина D также относятся осуществление эффектов нейротрофических и ростовых факторов (в том числе инсулина), регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз. Результаты анализа указывают на эпигенетический потенциал витамина D, осуществляющийся посредством нормализации ацетилирования гистонов — специальных ДНК-стабилизирующих белков. Систематизация биологических ролей витамина D указывает на широкие и ранее не изученные перспективы педиатрических применений препаратов витамина D для профилактики и терапии широкого круга заболеваний с периода внутриутробного развития и раннего детства. Приведены результаты фундаментальных исследований, указывающие на очевидную неполноценность принятия солнечных ванн как метода компенсации дефицита витамина D.

1.1 Биотрансформации витамина D и молекулярные механизмы воздействия его витамеров

Витамерами называются различные химические модификации одного и того же витамина. Среди витамеров D принципиальное значение для организма имеют витамин D₃ (холекальциферол), 25-гидроксивитамин D₃ (кальцитриол, 25(OH)D₃) и 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол, 1,25(OH)₂D₃).

Наиболее биологически активным витамером D является именно кальцитриол. Кальцитриол синтезируется из холекальциферола (который правильной было бы называть *про-витамином* D) в два этапа, причем основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже, под действием УФ облучения, из 7-дегидрохолестерола образуется витамин D₃ (холекальциферол). Одновременно холекальциферол попадает в организм вместе с пищей.

В купферовских клетках печени витамин D₃ проходит гидроксилирование и превращается в 25-гидроксивитамин D₃ посредством фермента 25-гидроксилазы (CYP3A4) (Prosser, Jones, 2004). Уровень этого метаболита в крови

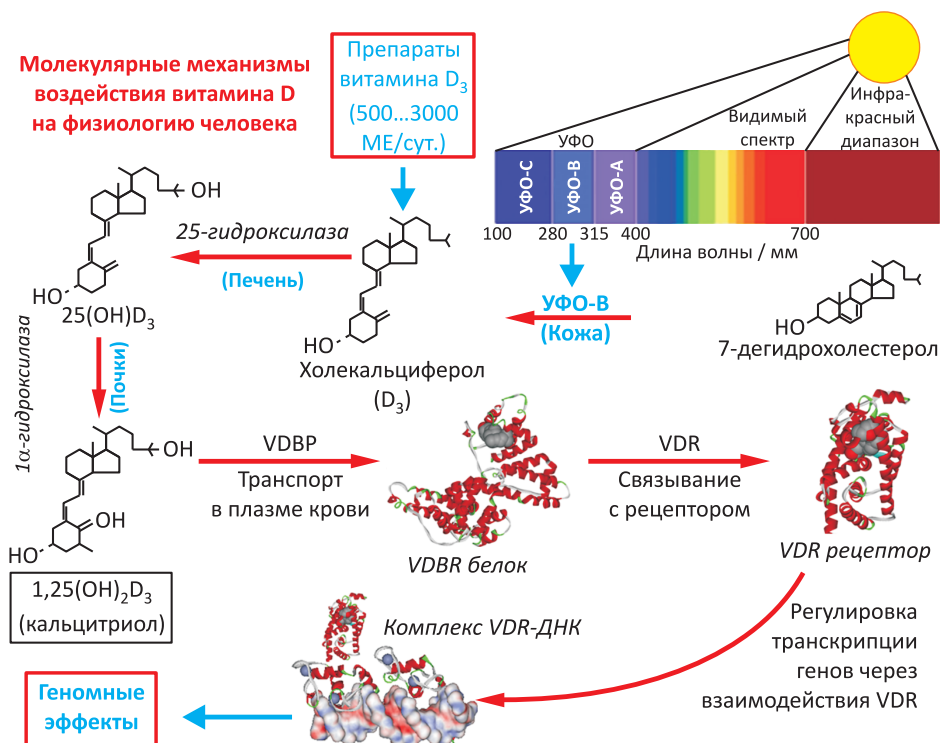


Рис. 1.1. Гомеостаз витамина D

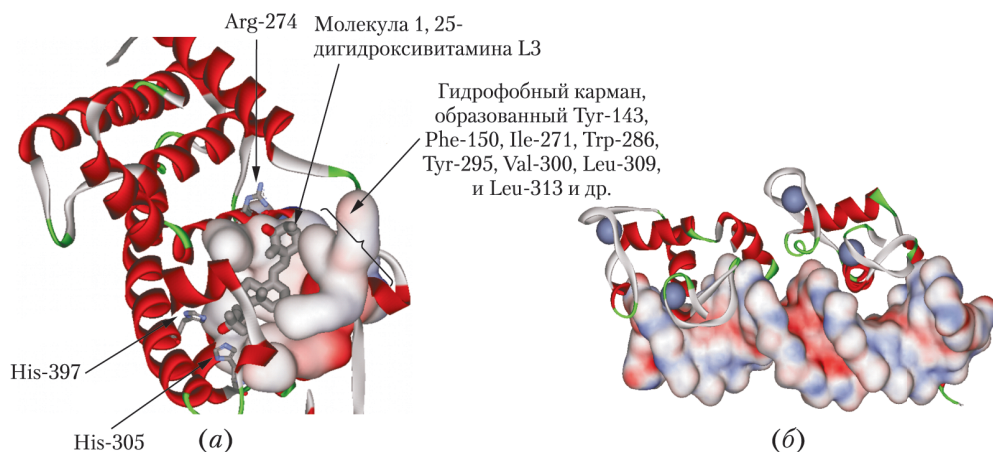


Рис. 1.2. Пространственная структура рецептора витамина D (VDR): (а) Витамин-связывающий домен рецептора; (б) ДНК-связывающий домен рецептора. Показаны атомы цинка (сферы), необходимые для взаимодействия с геномной ДНК и активации рецептором процессов транскрипции

является стандартным биомаркером обеспеченности организма витамином D (Holick, 2009).

В почках, при их нормальном функционировании, $25(\text{OH})\text{D}_3$ трансформируется в 1,25-дигидроксивитамин D (1,25-дигидроксивитамин D), наиболее активную форму витамина, посредством фермента 1α -гидроксилазы (CYP27B1). Эта активная форма витамина переносится в кровяном русле витамин D-связывающим белком VDBP (рис. 1.1).

Молекула рецептора VDR включает витамин-связывающий и ДНК-связывающий домены (рис. 1.2). Специфические для VDR особенности структуры ДНК-связывающего домена VDR и определяют возможность специфического взаимодействия VDR с определенными участками ДНК, которые известны как «витамин-D-реагирующие элементы» (VDRE).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриол) связывается с рецептором в клетках целевых тканей (от англ. *target* — цель/мишень). Кальцитриол имеет в 100 раз большее сродство к рецептору витамина D (VDR), чем кальцитиол, $25(\text{OH})\text{D}$. Рецептор VDR представлен практически во всех тканях организма человека (Norman, 2008); повышенные, по сравнению с другими тканями, уровни экспрессии VDR найдены в миелоидных клетках, клетках кожи, толстого кишечника и коры надпочечников (рис. 1.3).

Активация рецепторов VDR кальцитриолом является наиважнейшим способом реализации биологических эффектов витамина D. Эти эффекты осуществляются посредством негеномных и геномных механизмов (рис. 1.4). Негеномные механизмы подразумевают воздействие витамина D на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем (Holick, 2006a; Holick, 2006b;

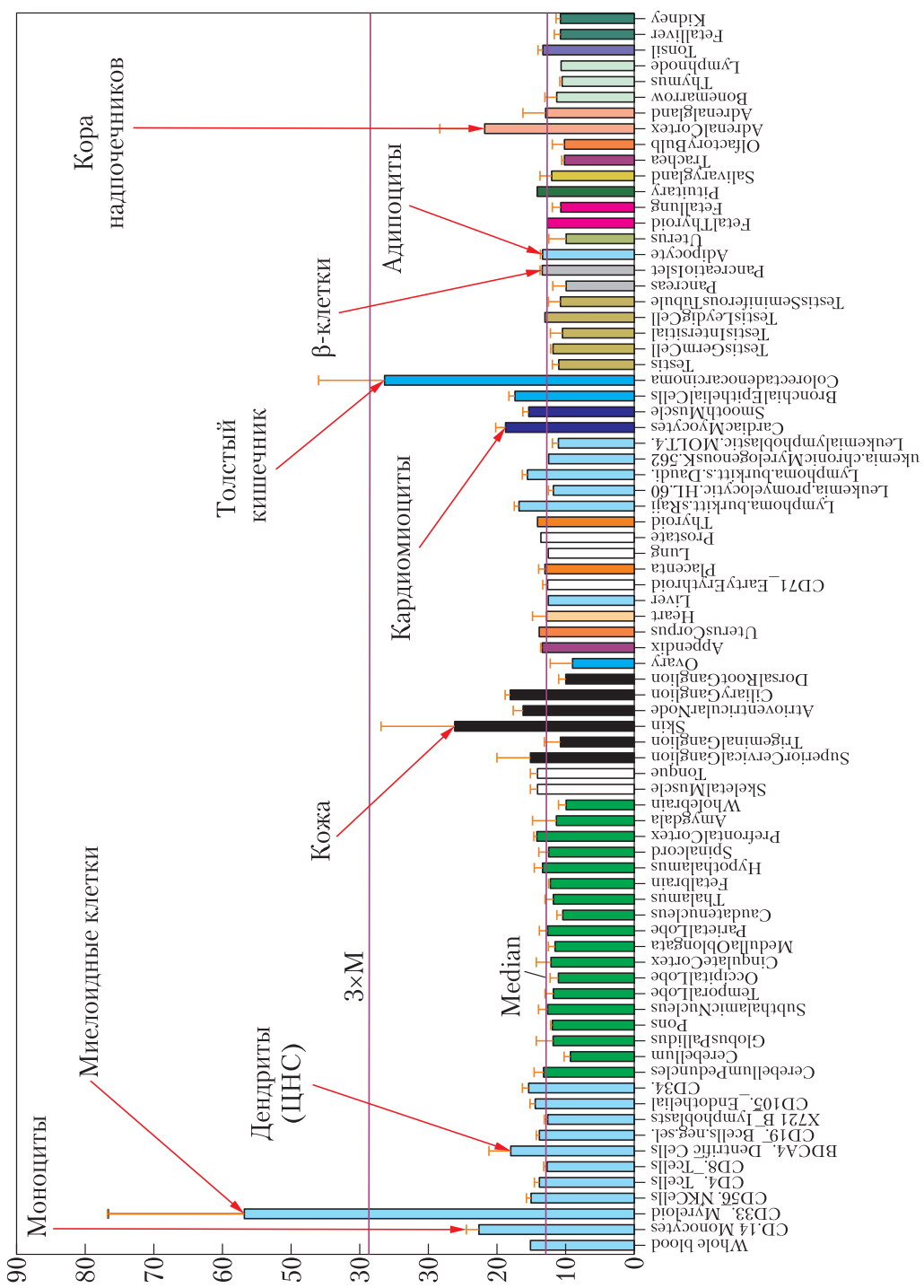


Рис. 1.3. Уровни мРНК гена рецептора VDR в разных тканях организма человека

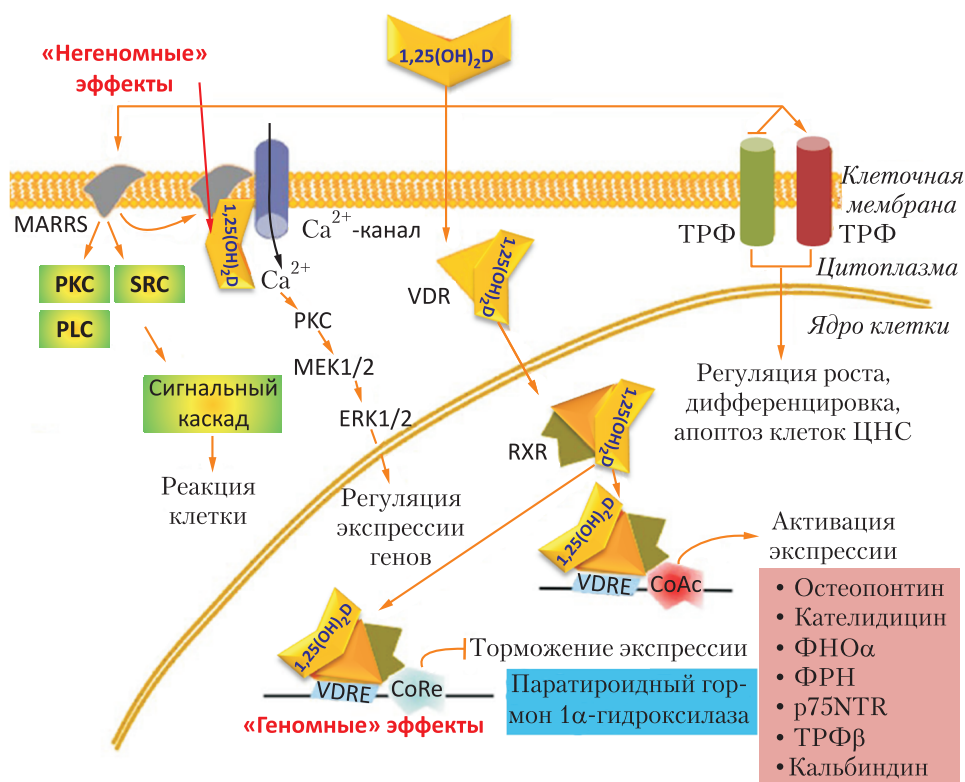


Рис. 1.4. «Геномные» и «негеномные» эффекты витамина D: PLC — фосфолипаза С; PKC — протеинкиназа С; SRC — тирозинкиназа; MARRS — белок, ассоциированный с мембраной белка быстрого связывания стероидов

Holick, 2009). В таких «негеномных» сигнальных путях 1,25(OH)₂D регулирует активность аденилатциклазы, фосфолипазы С (PLC), протеинкиназы С (PKC), тирозинкиназы (SRC), белка MARRS (ассоциированного с мембраной белка быстрого связывания стероидов).

«Геномный» механизм воздействия является наиважнейшим механизмом осуществления эффектов витамина D и заслуживает гораздо более подробно рассмотрения. Рецептор витамина D, подобно стероидным и многим другим гормональным рецепторам, является фактором транскрипции, который регулирует экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека. Напомним, что экспрессия гена (от лат. *expressio* — выражение) — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт РНК (этот процесс называется транскрипцией) и затем в соответствующий белок.

Молекулярные «геномные» эффекты активированного VDR включают влияние на уровни гормонов, факторов роста и воспаления, белков и, без-