

**О.А. ГРОМОВА
И.Ю. ТОРШИН**

ВИТАМИН D

СМЕНА ПАРАДИГМЫ

**2-е издание,
переработанное
и дополненное**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	8
Глава 1. Результаты фундаментальных исследований открывают горизонт клинических применений витамина D	15
1.1. Биотрансформации витамина D и молекулярные механизмы воздействия его витаминеров	18
1.2. Полногеномный анализ связывания рецептора витамина D с геномной ДНК	23
Материалы и методы	37
1.3. О недостаточности инсоляции для компенсации дефицита витамина D	40
Литература	45
Глава 2. Эпидемиологические исследования недостаточности витамина D	49
2.1. Содержание активных метаболитов витамина D в сыворотке крови как показатель обеспеченности организма витамином D	51
2.2. О распространенности низкой обеспеченности витамином D	52
2.3. Результаты скринингового обследования обеспеченности витамином D детей и подростков в России	57
Материалы и методы	67
Литература	72
Глава 3. Костные проявления низкой обеспеченности организма витамином D	75
3.1. О медицинской истории рахита	78
3.2. О диагностике рахита	81
3.3. Низкая обеспеченность витамином D как один из факторов риска развития рахита	84
3.4. Витамин D и остеопенические состояния у подростков	90
3.5. Витамин D и остеопороз	93
Литература	94
Глава 4. Фундаментальные роли кальция в организме. О коррекции дефицита кальция ...	97
4.1. Основы молекулярной физиологии кальция	99
4.2. О клинической и лабораторной диагностике кальцийдефицитных состояний	103
4.3. Системно-биологический анализ кальцийзависимых белков протеома человека и перспективы использования органических солей кальция	106
4.4. О компенсации дефицита кальция	129
4.5. Мировой опыт применения кальциевых препаратов в клинической практике	132
4.6. Молекулярные роли кальция, витамина D и других нутриентов в физиологических механизмах закрытия родничков	153
4.7. Сравнительный анализ растворимости различных препаратов кальция в зависимости от кислотности среды	170
Материалы и методы	181
Литература	184
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	220
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	256
Глава 6. О взаимосвязи дефицита витамина D и заболеваний почек (Мозжухина Л.И., Кисельникова О.В., Утц И.А., Костина М.Л., Исмаилов С.Э., Громова О.А., Торшин И.Ю.)	267
6.1. Влияние витамина D на метаболизм кости и патологию скелета при ХБП	269
6.2. Патология почек, витамин D и рахитоподобные заболевания	274
6.3. Витамин D и мочекаменная болезнь (МКБ)	275
Литература	276
Глава 7. Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения при избыточной массе тела и сахарном диабете.	279
7.1. Дефицит витамина D и патофизиология диабета	281
7.2. Фундаментальные исследования и молекулярные механизмы воздействия витамина D на регуляцию жирового обмена, инсулина и глюкозы	284
7.3. Эпидемиологические исследования связи дефицита витамина D и диабета	287
7.4. Результаты метаанализов эпидемиологических исследований	289
7.5. О соответствии между результатами доказательной и фундаментальной медицины	291
7.6. Витамин D, диабет и коморбидные патологии	292
7.7. Клинические исследования препаратов витамина D для профилактики и лечения диабета	294
7.8. О дозировке витамина D для профилактики и терапии ожирения, глюкозотолерантности, диабета	296
Литература	302
Глава 8. Витамин D в неврологии.	307
8.1. Нейропротекторные и нейротрофические эффекты витамина D	309
8.2. Роли витамина D в торможении нейродегенерации и в поддержке когнитивных способностей	326
8.3. Нейростероидные роли витамина D	340
Литература	355
Глава 9. Витамин D – «забытый» иммуномодулятор	367
9.1. Витамин D как фактор неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций	369
9.2. Противоопухолевые эффекты витамина D.	384
9.3. Экспериментальное исследование противоопухолевых эффектов витамина D в водном растворе мицелл	399
9.4. О ролях витамина D в профилактике и терапии аллергических заболеваний у детей	404
Материалы и методы	405
Литература	407
Глава 10. Об обосновании норм потребления витамина D для детей	415
10.1. О зависимости результативной дозы витамина D от возраста ребенка	417
10.2. Компенсация недостаточности витамина D в раннем возрасте	423

10.3. Нутрициальная поддержка витамином D во время беременности и в раннем возрасте	424
10.4. Компенсация дефицита витамина D при различных состояниях у детей и подростков	427
10.5. Профилактика/терапия витамин-D-зависимых патологий	431
10.6. О диапазоне норм 25-гидроксивитамина D в плазме крови	432
Литература	435
Глава 11. О витамине D в составе водного раствора мицелл.	439
11.1. Всасывание и биодоступность витамина D	441
11.2. Фундаментальные физико-химические принципы образования мицелл в водных растворах	442
11.3. Желчные кислоты, мицеллообразование и биоусвояемость витамина D	444
11.4. О мицеллообразовании в водорастворимом препарате витамина D («Аквадетрим»)	450
Литература	454
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	465
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	469
Литература	472
Глава 13. Роли витамина D в профилактике и терапии женского бесплодия.	475
13.1. Витамин D и репродуктивная система женщин	477
13.2. Витамин D и менструальный цикл	480
13.3. Витамин D и функции яичников	481
13.4. Роли витамина D в поддержке эндометрия	482
13.5. Витамин D и эффективность ЭКО: клинические исследования	484
Литература	489
Глава 14. Дефицит витамина D – фактор риска синдрома поликистозных яичников.	493
14.1. Витамин D и поликистоз яичников	495
14.2. Клинико-эпидемиологические исследования эффектов уровней 25(OH)D в крови у пациенток с синдромом поликистозных яичников	497
14.3. Уровни 25(OH)D и антропометрические показатели пациенток с синдромом поликистозных яичников	499
14.4. Уровни 25(OH)D и показатели состояния репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников	500
14.5. Молекулярно-физиологические механизмы действия витамина D при синдроме поликистозных яичников	501
14.6. Витамин D и профилактика патологий, коморбидных СПКЯ	504
14.7. Клинические исследования приема препаратов витамина D при синдроме поликистозных яичников	506
14.8. О коррекции дефицита витамина D у подростков с избыточной массой тела	507
Литература	509

Глава 15. О ролях витамина D в профилактике и терапии мужского бесплодия	513
15.1. Витамин D и мужское бесплодие	515
15.2. Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи дефицита витамина D и нарушений репродуктивной функции у мужчин	516
15.3. Результаты молекулярно-биологических исследований указывают на важность метаболизма витамина D для поддержания репродуктивной функции	517
15.4. Экспериментальные исследования эффектов дефицита витамина D на репродуктивную функцию	520
15.5. Экспериментальные исследования эффектов препаратов витамина D на репродуктивную функцию	521
15.6. О клинических исследованиях эффектов компенсации дефицита витамина D	526
Литература	529
Глава 16. О биологических ролях метаболитов витамина D в диагностике и терапии витамин-D-зависимых патологий	533
16.1. О метаболитах витамина D	535
16.2. О биотрансформациях и фармакокинетике холекальциферола	537
16.3. Метаболиты витамина D ₃ и возможные ошибки в оценке дефицита витамина D	544
16.4. Биологические роли метаболитов витамина D ₃ и данные фундаментальных исследований	545
16.5. Уровни метаболитов витамина D ₃ и клиническая диагностика различных патологий	547
Литература	551
Глава 17. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ таргетного действия витамина D на опухолевые клетки MCF7	555
17.1. Заключение	575
17.2. Материалы и методы	577
17.3. Хемотранскриптомный анализ	578
Литература	581
Глава 18. Витамин D для профилактики и терапии папилломавирусной инфекции и опухолевых заболеваний шейки матки	585
18.1. Витамин D как нутриентная основа профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки	589
18.2. Заключение	594
Литература	595
Глава 19. О взаимодействиях недостаточности витамина D с остеопорозом и коморбидными патологиями у женщин в период менопаузы	597
19.1. Менопауза, остеопороз, недостаточность витамина D	602
19.2. Недостаточность витамина D в период менопаузы и риск опухолей молочной железы	603
19.3. Недостаточность витамина D в период менопаузы и риск развития толерантности к глюкозе, метаболического синдрома и сахарного диабета	605
19.4. Недостаточность витамина D в период менопаузы и другие патологии	606
19.5. О дозировании витамина D для профилактики остеопороза и коморбидных патологий у женщин в перименопаузальный период	606
19.6. Заключение	607
Литература	607

Глава 20. Восполнение недостаточности витамина D — новый подход к терапии воспалительных заболеваний кишечника	611
20.1. Фундаментальные исследования и молекулярно-физиологические механизмы действия витамина D при воспалительных заболеваниях кишечника	615
20.2. Воздействие витамина D на микробиом желудочно-кишечного тракта	619
20.3. Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязи уровней 25(ОН)D и состояния пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	622
20.4. Клинические исследования и метаанализы эффектов дотаций витамина D: эффективная и безопасная адьювантная терапия воспалительных заболеваний кишечника	624
20.5. Заключение	626
Литература	626
Глава 21. Роль витамина D в поддержании функции щитовидной железы	633
21.1. Роль витамина D в поддержании баланса гормонов щитовидной железы	638
21.2. Молекулярные механизмы осуществления эффектов витамина D в поддержании функции щитовидной железы	640
21.3. О противовоспалительных эффектах витамина D	642
21.4. Дефицит витамина D и диффузный токсический зоб	644
21.5. Витамин D в противодействии патофизиологии аутоиммунного тиреоидита	645
21.6. Заключение	647
Литература	648
Глава 22. О влиянии витамина D на восприятие боли	653
22.1. Клинико-эпидемиологические исследования взаимосвязей между уровнями 25(ОН)D в крови и болевой симптоматикой	661
22.2. О молекулярно-физиологических механизмах противоболевого действия витамина D	667
22.3. Ноцицепция и противовоспалительное действие витамина D	669
22.4. Клинические исследования эффектов дотаций витамина D ₃ на болевые симптомы	670
22.5. Заключение	671
Литература	671
Глава 23. Антитромботические эффекты витамина D	677
23.1. Результаты и обсуждение	680
23.2. Недостаточность витамина D и гиперкоагулянтные состояния	683
23.3. Недостаточность витамина D и антифосфолипидный синдром	684
23.4. О молекулярных механизмах воздействия витамина D на гемостаз	686
23.5. Заключение	691
Литература	691
Глава 24. Об эффективных и безопасных дозах витамина D₃: мегаанализ результативных исследований	695
24.1. Материалы и методы	700
24.2. Результаты	703
24.3. Заключение	721
Литература	723
Заключение	726
Приложение 1. Основные вехи в истории исследований витамина D	730
Приложение 2. Пищевые источники витамина D	733

ВВЕДЕНИЕ

*«...Как ни совершенно крыло птицы,
оно никогда не смогло бы поднять ее
ввысь, не опираясь на воздух. Факты —
это воздух ученого...»*

Иван Петрович Павлов

Слово «*парадигма*», являющееся копией греческого слова *παράδειγμα*, обычно переводится как «пример» или «образец (для подражания)». В современном научном лексиконе «парадигма» подразумевает устоявшуюся и общепринятую совокупность научных представлений и терминов, а также соответствующих психологических установок, сформировавшихся у исследователей (врачей, ученых и др.) под воздействием этих представлений и терминов. Парадигма принимается в том или ином разделе науки и активно используется соответствующим научным сообществом. С одной стороны, парадигма способствует преемственности в науке и обучению новых научных кадров. С другой стороны, когда парадигма устаревает, она тормозит развитие науки и уводит прочь от перспективных путей научного поиска. Поэтому в определенный период времени устаревшая научная парадигма должна естественным образом сменяться на обновленную и более совершенную парадигму (которая соответствует новым научным фактам).

Такой период времени определенно настает для общепринятой совокупности научных представлений о витамине D. К настоящему времени (конец 2015 г.) в общественном доступе имеется около 67 000 оригинальных научно-исследовательских публикаций и обзоров по фундаментальным и клиническим исследованиям витамина D (рис. 1). Даже при мимолетном взгляде на кривую общего числа публикаций по витамину D возникают ассоциации с тем самым «экспоненциальным ростом науки», о котором говорят футури-

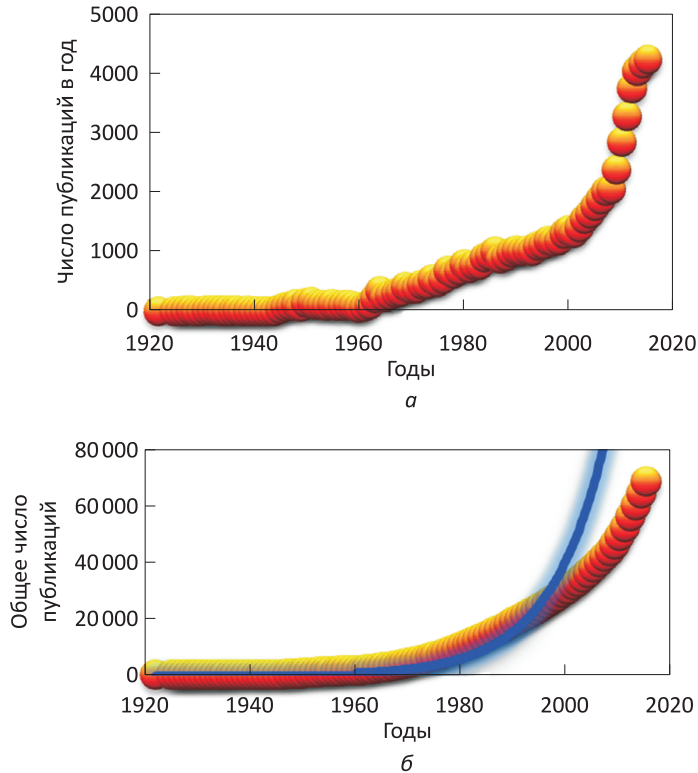


Рис. 1. Динамика научно-исследовательских публикаций по витамину D за период 1920–2015 гг. Поиск публикаций проводился по базе данных PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по ключевым словам «vitamin D», «cholecalciferol», «VITD», «calcitriol», «alfacalcidol», «hydroxyvitamin», «elocalcitol», «dihydroxyvitamin»: *a* — число публикаций в год; *б* — общее число публикаций. Синяя линия — экспоненциальная аппроксимация

сты и писатели-фантасты (например, Станислав Лем в книге «Сумма технологии»).

В процессе накопления научных фактов о биохимии, молекулярных механизмах действия и клинике дефицита витамина D формируется ряд соответствующих парадигм (рис. 2). Интересно отметить, что именно вследствие упоминаемого выше интенсивного накопления фактов о витамине D (рис. 1, б) в настоящее время эти парадигмы не сменяют последовательно друг друга, а продолжают сосуществовать в различных научных сообществах.

Например, большинство клиницистов не вполне владеют обширной информацией о молекулярных механизмах действия витамина D и придерживаются более старых воззрений о «роли витамина D для роста костей». В то же время, в среде молекулярных биологов детальная информация о тонкостях

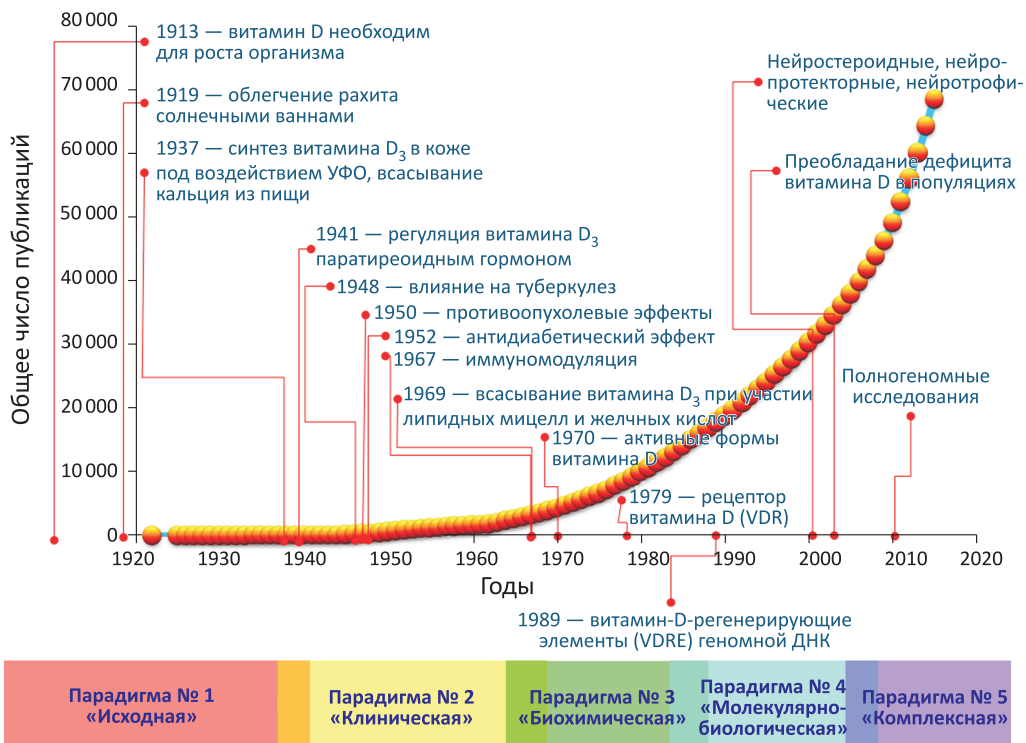


Рис. 2. Основные вехи исследований витамина D и соответствующие парадигмы

молекулярных механизмов воздействия витамина D недостаточно четко ассоциируется с соответствующими клиническими эффектами применения витамина или воздействия дефицита витамина D на организм.

Рассмотрим вкратце историю исследований витамина D и формирование соответствующих парадигм. Медицинские представления об особом заболевании костей — рахите — формировались в течение сотен лет (более подробно — см. гл. 3). К 1880-м гг., благодаря, в частности, работам российского исследователя Н. Лунина (*Lunin N., 1881*), формируется понимание того, что животные не выживают на так называемых «основных компонентах пищи» (белки, жиры, углеводы, минералы), когда последние даются в очищенном состоянии (*Deluca H., 2014*). Возникло понимание, что существует еще одна важнейшая группа питательных веществ — микронутриенты, которые стали называть «витаминами».

История исследований непосредственно витамина D началась в XX в. (детальное изложение этой истории со ссылками на соответствующие статьи представлено в приложении 1). Сначала было установлено наличие в молочном жире и в печени трески некоего компонента, необходимого для под-

держки роста всех тканей организма (*McCollum E., Davis M., 1913*). Возникло предположение о неизвестном ранее витамине. Поскольку это был четвертый по счету витамин, открытый в результате научных изысканий, его и назвали четвертой буквой латинского алфавита, т.е. «витамином D».

Параллельно было установлено, что состояние детей, страдающих рахитом, можно облегчить за счет принятия ребенком продолжительных солнечных ванн в утренние часы и максимально открытой поверхности кожи (*Hulshinsky K., 1919*). Однако только к концу 1930-х гг. было установлено, что витамин D₃ (холекальциферол) образуется в коже из 7-дегидрохолестерола под воздействием ультрафиолетового облучения (УФО) (*Windaus A., Bock F., 1937*), необходим для всасывания кальция из пищи (*Nicolaysen R., 1937*) и регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ) (*Harrison H., 1941*). Именно в период с 1920 по 1940 г. и сформировалась «исходная» парадигма № 1: «витамином D синтезируется в коже под воздействием солнца и необходим для лечения рахита у детей».

Накапливаемые в течение последующих 30 лет факты однозначно показали, что воздействие витамина D на организм человека далеко не ограничивается лечением рахита у детей. В период приблизительно с 1940-х по 1970-е гг. была получена первичная информация о том, что низкая обеспеченность организма витамином D утяжеляет протекание артрита (*Lyons B., Taylor D., 1939*), кариеса (*Taylor G., Day C., 1939*), туберкулеза (*Dowling G., 1948*), нарушений репаративного потенциала печени (*Capocaccia M., Ardy C., 1950*), течение опухолевых заболеваний (*Desmonts T., 1951*), атеросклероза (*Bertoli R., 1951*), диабета (*Fanconi G., Giradet P., 1952*), остеопороза (*Lichtwitz A., 1955*), нарушений иммунитета (*Khaustova T.M., 1967*), нарушений синтеза соединительной ткани (*Dikshit P., 1959; Rubin I.V., 1964*) и может ускорять процесс старения (*Gabbiani G., Selye H., 1963*). Важным достижением этого периода исследований было то, что витамин D «вышел из детства» и «шагнул во взрослую жизнь», т.е. стал применяться у взрослых. Все перечисляемые факты были подтверждены в ходе дальнейших фундаментальных и клинических исследований и способствовали формированию «клинической» парадигмы № 2: «витамином D может успешно использоваться при лечении широкого круга заболеваний и у взрослых, и у детей».

В период 1970–1990 гг. интенсифицируются биохимические исследования превращений (биотрансформаций) витамина D внутри организма. Становится очевидным, что из всех известных форм витамина D принципиальное значение для организма имеют три: витамин D₃ (холекальциферол), 25-гидроксивитамин D₃ (25(OH)D₃) и 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол или «1,25(OH)₂D₃»). Становится очевидной многоступенчатая система усвоения витамина D₃ организмом. Сначала витамин D₃ всасывается в кишечнике в составе липидных мицелл, образующихся под воздействием желчных кислот

(Thompson G., 1969). Затем осуществляется биотрансформация витамина D₃ в 25-гидроксивитамин в печени (Ponchon G., 1969) и последующая биотрансформация 25-гидроксивитамина в кальцитриол в почках (Fraser D., Kodicek E., 1970). Кальцитриол необходим для всасывания кальция и фосфора (Boyle I., 1971), и его биосинтез регулируется ПТГ, который секретируется паращитовидными железами при гипокальциемии (Garabedian M., 1972). Установлено существование белка-рецептора витамина D (VDR), который взаимодействует именно с кальцитриолом и затем связывается с геномной ДНК (Shimura F., 1979). Данная совокупность научных представлений формирует «биохимическую» парадигму № 3: *«существуют биологически активные формы витамина D, которые естественным образом синтезируются в организме и участвуют в регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза».*

В течение 1990-х гг. выясняются основные молекулярные механизмы действия активных форм витамина D (и, прежде всего, кальцитриола). Так, выделяется белок рецептора витамина D, устанавливаются его аминокислотная последовательность и пространственная структура, находятся так называемые «витамин-D-реагирующие элементы» геномной ДНК (VDRE), т.е. последовательности ДНК, с которыми специфически связывается рецептор витамина D (Morrison N., 1989). Установлено существование и так называемых «негеномных» эффектов витамина D, т.е. эффектов, осуществляющихся не за счет воздействия белка-рецептора витамина D на VDRE в геномной ДНК, а за счет воздействия на активность внутриклеточных сигнальных каскадов (Berg J., 1994). Выделяются и идентифицируются ферменты метаболизма витамина D — цитохром CYP27B1 (Takayama K., 1997), цитохром CYP24A1 (Endres B., 2000), уточняются молекулярные механизмы воздействия паратгормона (Jones G., 1998) и др. Формируется «молекулярно-биологическая» парадигма № 4: *«кальцитриол активирует рецептор витамина D, который регулирует экспрессию сотен генов; параллельно кальцитриол модулирует активность некоторых внутриклеточных сигнальных каскадов».*

В течение последних 10 лет начинает формироваться парадигма № 5, которую можно назвать «комплексной», «постгеномной» или «системно-биологической». Эпидемиологические исследования указывают на преобладание дефицита витамина D (устанавливаемого по уровням активных форм в крови) среди широких слоев населения самых разных стран (гл. 2). В то же время, опубликованная в начале 2000-х гг. нуклеотидная последовательность генома человека позволяет проводить сложнейшие полногеномные исследования эффектов витамина D на биологические системы, которые указывают на широчайший круг воздействия витамина D на физиологию человека (гл. 3, 5–9). На фоне достаточно низкого потребления витамина D с пищей и ставшей очевидной недостаточности так называемых «солнечных ванн» для компенсации дефицита витамина D (гл. 4) осознается острая необходимость

пересмотра норм ежедневного потребления витамина D (гл. 7). Начинает осознаваться необходимость использования препаратов витамина D, которая учитывает (1) ключевые особенности всасывания витамина D организмом и (2) спектр клинических эффектов витамина D, следующих из системно-биологических анализов витамина D (гл. 10) и обширного клинического опыта (гл. 5–9). Начинают активно исследоваться нейростероидные и нейротрофические (гл. 8) эффекты витамина D и др. Как читатель уже догадался, данная «комплексная» парадигма и является предметом настоящей монографии.



В заключение авторы хотели бы выразить благодарность людям, без чьей помощи и участия появление этой книги было бы невозможным, — проф. Спиричеву В.Б., акад. РАН Баранову А.А., акад. Белоусову Ю.Б., акад. РАН Гусеву Е.И., акад. РАН Журавлёву Ю.И., акад. РАН Мартынову А.И., акад. РАН Серову В.Н., акад. РАН Скоромуцу А.А., акад. РАН Сухих Г.Т., акад. РАН Тутельяну В.А., чл.-корр. РАН Намазовой-Барановой Л.С., чл.-корр. РАН Рудакову К.В., проф. Боровик Т.Э., проф. Вахловой И.В., проф. Гришиной Т.Р., проф. Заваденко Н.Н., проф. Захаровой И.Н., проф. Зыкову В.П., проф. Коденцевой В.М., проф. Костиной М.Л., проф. Климову Л.Я., проф. Колесниковой С.М., проф. Мальявской С.И., проф. Мальцевой Л.И., проф. Мальцеву С.В., проф. Межевитиновой Е.В., проф. Мозжухиной Л.И., проф. Орловой С.В., проф. Подзолковой Н.М., проф. Прилепской В.Н., проф. Романицевой Е.Б., проф. Романюк Ф.П., проф. Рывкину А.И., проф. Тетраушвили Н.К., проф. Уваровой Е.В., проф. Утиц И.А., проф. Черенкову Ю.В., проф. Яковлевой Т.В., проф. Шуматовой Т.А., проф. Яковлевой Л.В., проф. Яцык Г.В., доц. Галустьян А.Н., доц. Калачевой А.Г., доц. Лимановой О.А., доц. Хаджидису А.К., к.ф.-м.н. Авдеевой Н.В. (РГБ) и многим другим коллегам, врачам, биохимикам, сотрудникам лабораторий. Отдельная благодарность сотрудникам ВЦ РАН им. А.А. Дородницына, оказавшим неоценимую помощь в математической обработке большого массива биомедицинских данных.