

- ти СКВ с АФС у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997.
26. Yasutomi M, Egawa H, Kobayashi Y et al. Living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava obstruction and associated antiphospholipid antibody syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36: 659–626.
 27. Pati HP, Srivastava A, Sahni P. Extra hepatic portal vein thrombosis in child associated with lupus anticoagulant. *J. Trop. Pediatr.* 2003; 49: 191–192.
 28. Berhstein ML, Salusinsky-Sternbach M, Bellefleni M, Essltine DW. Thrombotic and hemorrhagic complications in children with the lupus anticoagulant. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 138: 1132–1135.
 29. Uysal Z, Dogu F, Kurekci AE et al. Recurrent arterial thrombosis in a child: primary antiphospholipid antibody syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 19: 59–66.
 30. Kuzmanovska DV, Sahpazova EM, Grujovska SJ, Trajkovski Z. Renal infarction in a child with systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 685–687.
 31. Besbas N, Anlar B, Apak A, Kasu T. Optic neuropathy in primary antiphospholipid syndrome in childhood. *J. Child. Neurol.* 2001; 16: 690–693.
 32. Kent M, Alvarez F, Vogt E et al. Monoclonal antiphosphatidylserine antibodies react directly with feline and murine central nervous system. *J. Rheumat.* 1997; 24: 1725–1733.
 33. Калашикова Л.А. Нарушения мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии.* 1997; 10: 65–73.
 34. Barnes C., Deveber G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb. Res.* 2006; 118(1): 67–74.
 35. Angelini L, Ravelli A, Caporali R et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics.* 1994; 94: 500–503.
 36. Bonduel M, Sciuccati G, Herner M et al. Prethrombotic disorders in children with ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 967–971.
 34. Pilarska E, Lemka M, Barowska A. Antiphospholipid antibodies in children with migraine. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40: 291–296.
 35. Angelini L, Zibordi F, Zorzi G et al. Neurological disorders, other than stroke, associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics.* 1996; 27: 149–153.
 36. Verrotti A, Cieri F, Pelliccia P et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and migraine in children. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 2000; 30: 109–111.
 37. Peltola JT, Haapala A, Isojarvi JI et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. *Am. J. Med.* 2003; 109: 712–717.
 38. Eriksson K, Peltola J, Keranen T et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases. *Epilepsia.* 2001; 46: 129–137.
 39. Cimas R, Romeo A, Searano A et al. Prevalence of anticardiolipin, anti beta2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2002; 43: 52–59.
 40. Furie R, Ishikawa T, Dhawan V, Eidelberg D. Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome: evidence for contralateral striatal metabolism. *Neurology.* 1994; 44: 2197–2199.
 41. Dash S, Marwala RK, Mohanty S. Lupus anticoagulant in immune thrombocytopenic purpura. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71(6): 506–507.
 42. Harris EN, Gharavi AE, Heghe U et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 1985; 59: 231–234.
 43. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanafioğlu A, Yenerel M et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001; 98: 1760–1764.
 44. Delese M, Oria CV, Alarcon-Segovia D. Occurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenia purpura (Evan's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J. Rheum.* 1998; 15: 613–615.

© Коллектив авторов, 2008

Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ВИТАМИНА D У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ

Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Происхождение витамина D насчитывает как минимум полмиллиарда лет с момента его синтеза одноклеточными организмами океанического планктона под воздействием солнечного света [1]. Учитывая, что воды Мирового океана очень богаты кальцием (Ca), значение витамина D в физиологии низших форм жизни остается на настоящий момент неясным. Вероятнее всего, витамин D начал играть важную роль в метаболизме Ca в период выхода первых позвоночных организмов на сушу, когда появилась необходимость эффективно утилизировать менее доступный на Земле Ca для минерализации скелета.

В медицине роль солнечного света и витамина D стала очевидной с середины XVII века, когда люди активно начали переселяться из сельской местности в крупные города, где детям приходилось расти в переполненных, лишенных солнечного света кварталах. Появились описания случаев заболевания рахитом (Р) в трудах Whistler, Glisson, De Boot, которые свидетельствовали об учащении Р в последующие два столетия. К середине XIX века, по данным аутопсий, проведенных в Лейдене (Нидерланды), около 90% детей, выросших в промышленных районах, имели рахитические измене-

ния костей. Тогда же было отмечено, что дети из сельской местности по сравнению с городскими жителями реже болеют Р. Было высказано предположение, что солнечный свет является важнейшим фактором в его профилактике и лечении. Тем не менее практикующие врачи долго не воспринимали всерьез это простое средство в лечении Р. И лишь спустя несколько десятилетий Huldshinsky доказал, что облучение кварцевой лампой может излечивать Р. Практически одновременно с этим Mellanby в экспериментах на собаках показал, что тяжелый Р, спровоцированный рахитогенной диетой, излечивается рыбьим жиром. Автор предположил, что подобный эффект обусловлен наличием в нем какого-то витамина. Часть исследователей полагали, что антирахитическое действие рыбьего жира обусловлено наличием в нем витамина А. В 1922 г. McCollum указал на наличие в рыбьем жире иного витамина, поскольку, пропуская струю кислорода через тресковый жир и инактивируя витамин А, он обнаружил, что антирахитическое действие жира сохранялось. В дальнейшем в неомыляемой части трескового жира был найден другой витамин, обладавший сильным антирахитическим действием – витамин D. В 1924 г. А. Hess впервые получил витамин D из растительных масел после их облучения ультрафиолетовыми (УФ) лучами с длиной волны 280–310 нм. Позднее, в 1937 г. А. Windaus из 7-дегидрохолестерола впервые синтезировал витамин D₃ (рис. 1).

В 60–80-х годах XX века группа исследователей под руководством Н.Ф. De Luca детально изучили метаболизм витамина D и описали все его обменно-активные формы.

Витамин D поступает в организм двумя путями: с пищей и в результате синтеза в коже под влиянием УФ-лучей. Наиболее богатыми источниками витамина D являются печень трески, тунца, рыбий жир, в меньшей степени – сливочное масло, яичный желток, молоко. В продуктах растительного происхождения содержится аналог витамина D – эргокальциферол. Всасывание витамина D происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке в присутствии желчных кислот. Впоследствии он транспортируется лимфатической системой кишечника в виде хиломикронных омолода холекальциферола, образующегося при взаимодействии витамина D₃ с таурохолевой кислотой [2].

Фотосинтез витамина D в коже осуществляется в несколько этапов. Когда излучение длиной волны 280–310 нм достигает поверхности кожи, порядка 10% его отражается, а 90% проникает в эпидермис и обеспечивает превращение 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) в превитамин D₃. Впоследствии превитамин D₃ под влиянием температуры кожи превращается в холекальциферол (витамин D₃). Данный процесс занимает в человеческом организме от 1,5 до 2 суток [3]. Синтез витамина D в коже активный. Показано, что при полном облучении незащищенной кожи тела человека дозой УФ-В, эквивалентной минимальной эритемной, повышение уровня витамина D₃ в сыворотке крови сравнимо с эффектом от приема 10 000 МЕ холекальциферола внутрь [4]. Скорость фотосинтеза в организме составля-

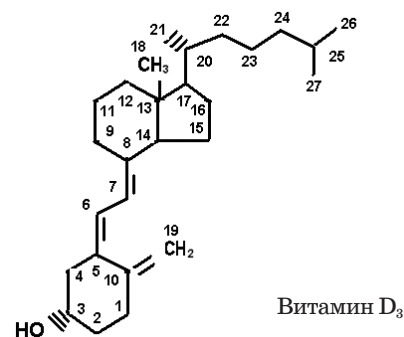


Рис. 1. Химическая формула витамина D₃.

ет порядка 15–18 МЕ/см²/ч, что полностью обеспечивает потребность организма человека в витамине D. Эти данные позволяют расценивать образование холекальциферола в коже в качестве основного его источника. Получаемый с пищей витамин D оказывает важную роль в предотвращении развития гиповитаминоза лишь в случаях недостаточной инсоляции, связанной с климатогеографическими и социальными условиями жизни. Фотосинтез витамина D в организме подвержен довольно жесткой регуляции. Даже при продолжительном интенсивном УФ-облучении тела человека уровень 25 (ОН) D₃ в системной циркуляции не превышает 80 нг/мл, в то время как высокие дозы витамина D, принимаемые per os, довольно быстро приводят к повышению сывороточного уровня кальцидиола выше 400 нг/мл, вызывая симптомы интоксикации [5].

В 1967 г. Loomis выдвинул теорию о том, что кожная пигментация является фактором, регулирующим синтез витамина D₃ в коже [6]. Он основывался на том, что люди, живущие вблизи экватора, могли бы умереть от интоксикации витамином D, ежедневно подвергаясь интенсивному солнечному излучению, если бы не выраженная пигментация кожных покровов. Впоследствии было показано, что меланин способен эффективно конкурировать с провитамином D₃ за УФ-В фотоны, вследствие чего жители Африки и Азии нуждаются в более продолжительном УФ-В, чтобы синтезировать количество витамина D₃, аналогичное белокожему населению [7, 8].

Возраст значительно влияет на способность кожи человека образовывать витамин D₃. Существует обратная зависимость между концентрацией провитамина D₃ в эпидермисе и возрастом [9]. Образование превитамина D₃ из 7-дегидрохолекальциферола также зависит от угла падения солнечного излучения, определяющего содержание УФ-В фотонов в солнечном спектре. Увеличение угла падения вследствие годового вращения Земли или изменения широты местности (удаления от экватора) определяет преобладание излучения с большей длиной волны. Как следствие, меньше УФ-В фотонов достигает поверхности кожи и стимулирует синтез витамина D, что необходимо учитывать в различных климатических зонах России.

Фотофильтры, которые эффективно защищают кожу от повреждающего действия солнечного излучения, также уменьшают синтез витамина D₃. Применение

фильтра с фактором защиты 8 может полностью блокировать образование превитамина D_3 . При использовании данного фильтра после облучения всего тела человека дозой УФО, эквивалентной минимальной эритемной, не отмечается повышения концентрации витамина D_3 в системной циркуляции [10]. Более тонкие механизмы регуляции фотосинтеза витамина D заключаются в следующем. Было доказано, что превитамин D_3 чувствителен как к тепловому, так и к УФ-излучению. Прямая зависимость между продолжительностью УФО и содержанием превитамина D_3 в эпидермисе отмечена только на начальных этапах его образования. При дальнейшем облучении кожи нарастания превитамина D_3 (и соответственно витамина D_3) не происходит в виду его трансформации в биологически инертные изомеры (люмистерол, тахистерол) [8]. Сам витамин D_3 также чувствителен к УФ-излучению. Весь холекальциферол, который образовался в коже и не поступил в системную циркуляцию, при дальнейшем облучении также подвергается трансформации в неактивные соединения [8, 11]. Образовавшийся в коже и поступивший с хиломикронами лимфы из кишечника витамин D связывается со специфическим витамин D-связывающим белком (D-СБ), осуществляющим его транспортировку к местам дальнейшего метаболизма. Часть витамина D транспортируется D-СБ в жировую и мышечную ткани, где он фиксируется, представляя собой резервную форму, основное же его количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксирование в позиции С 25 с образованием кальцидиола ($25(OH)D_3$).

Образование кальцидиола катализирует 25-гидроксилаза, содержащаяся на внутренней мембране митохондрий печени. Активность фермента сохраняется и при тяжелых хронических заболеваниях печени, сопровождающихся развитием печеночной недостаточности, что объясняется высоким компенсаторным потенциалом органа. Однако активность 25-гидроксилазы может блокироваться некоторыми лекарственными препаратами, в частности фенобарбиталом.

Кальцидиол – основная транспортная форма витамина D – является отражением D-витаминного статуса организма. Его концентрация в сыворотке крови находится в пределах 20–50 нг/мл. Уровень $25(OH)D_3$ ниже 10 нг/мл расценивается как гипо-, а ниже 5 нг/мл – как авитаминоз D. При Р этот показатель может снижаться до неопределяемого уровня (ниже 1–2,5 нг/мл) [2]. Полупериод жизни кальцидиола в крови составляет 20–30 сут [2]. Столь длительная циркуляция метаболита в организме человека обусловлена высоким сродством $25(OH)D_3$ D-СБ. Циркулирующий комплекс кальцидиола с D-СБ, вероятно, захватывается клетками, после чего белок, имеющий более короткий полупериод жизни, разрушается, а $25(OH)D_3$ высвобождается в циркуляцию, где вновь связывается с D-СБ [5]. Исследования показали, что активная инсоляция в летний период всего в течение нескольких часов обеспечивает образование достаточно уровня витамина D, который предотвращает развитие гиповитаминоза в течение нескольких месяцев [5].

Образованный в печени 25-гидроксиохолекальциферол переносится с помощью D-СБ в почки, где в проксимальных извитых канальцах осуществляется второй этап его трансформации, приводящий к образованию гормонально активной формы витамина D, $1,25(OH)_2D_3$ – кальцитриола, или альтернативного метаболита $24,25(OH)_2D_3$. В условиях дефицита Ca и фосфора в организме метаболизм $25(OH)D_3$ идет по пути образования $1,25(OH)_2D_3$, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации Ca путем усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции Ca из костей. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом α -гидроксилазой, локализованной в митохондриях клеток почечных канальцев. При нормальной или повышенной концентрациях Ca и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит $25(OH)D_3$ – $24,25$ дигидроксиохолекальциферол, обеспечивающий фиксацию Ca и фосфора в костной ткани [12–15]. Концентрация $1,25(OH)_2D_3$ и $24,25(OH)_2D_3$ составляет соответственно 20–50 пг/мл и 1–3 нг/мл [2] (рис. 2).

Несмотря на большое количество экспериментальных данных, процессы регуляции образования $1,25$ - и $24,25$ -метаболитов остаются дискуссионными. В настоящее время известно, что синтез кальцитриола регулируется рядом факторов [16–18]. Паратиреоидный гормон (ПТГ), вырабатываемый паращитовидными железами в ответ на снижение Ca сыворотки крови, стимулирует синтез кальцитриола как непосредственно, путем активации α_1 -гидроксилазы, так и опосредованно, угнетая активность 24-гидроксилазы, инактивирующей $1,25(OH)_2D_3$ [16]. Снижение сывороточного уровня Ca и фосфора также может стимулировать активность α_1 -гидроксилазы независимо от ПТГ [18]. Было отмечено, что на активность фермента влияет уровень эстрогенов [19]. Снижение уровня $1,25(OH)_2D_3$ в постменопаузе играет важную роль в развитии остеопороза. Проведение заместительной гормональной терапии эстрогенами восстанавливает нормальную активность фермента. Имеются данные, что в периоды активного роста, беременности и лактации соматотропный гормон и пролактин опосредованно оказывают влияние на продукцию кальцитриола, обеспечивая возрастающую потребность организма в Ca [20, 21]. Анализируя влияния глюкокортикоидов на синтез кальцитриола, следует отметить, что почечная гидроксилаза к их действию нечувствительна. Однако имеются данные, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями имеет место экстраренальная продукция кальцитриола новообразованной лимфоидной тканью. Гиперкальциемия и гиперкальциурия, часто ассоциированная с данными заболеваниями, очевидно, являются следствием нерегулируемой продукции $1,25(OH)_2D_3$ [22]. Высокие дозы преднизолона эффективно уменьшают гиперкальциемию у данных пациентов, указывая на чувствительность экстраренальной гидроксилазы к действию глюкокортикоидов. Следует отметить, что синтез кальцитриола не зависит от концентрации $25(OH)D_3$, за исключением периодов активно-

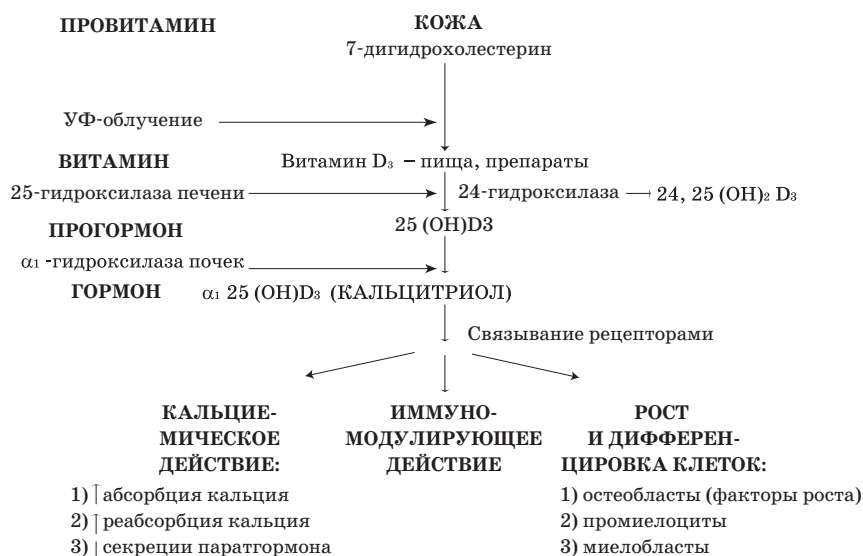


Рис. 2. Метаболизм витамина D в организме.

го роста и восстановления дефицита витамина D, когда отмечается прямая зависимость между концентрациями обоих метаболитов [23]. Активность α₁-гидроксилазы снижается при развитии хронической почечной недостаточности в связи со снижением количества функционирующих нефронов. При этом трансплантация почки восстанавливает нормальный синтез кальцитриола.

С момента начала активного изучения метаболизма витамина D все больше данных свидетельствуют о его отличии от типичных витаминов и указывают на сходство между кальцитриолом и гормонами [24].

В частности:

- витамин D не является кофактором ни одного из известных ферментов, в отличие от большинства витаминов;
- витамин D может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина, подобно всем стероидным гормонам;
- синтезируясь в неактивном состоянии, витамин D проходит этапы трансформации с образованием активных метаболитов, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования;
- подобно гормонам, витамин D имеет свои определенные органы-мишени с наличием в них специфических рецепторов, имеющих высокое сродство для лиганда.

После взаимодействия кальцитриола с рецептором последний изменяет свою конфигурацию, проходит через цитоплазматическую мембрану, избирательно связывается с регуляторными областями соответствующих генов, результатом чего является их экспрессия с последующим синтезом специфических белков (Ca-связывающий белок, остеокальцин, сперминсвязывающий белок, орнитинкарбоксилаза, щелочная фосфатаза и др.). Имеются данные, что 1,25 (ОН)₂D₃ повышает уровень матричной РНК кальцитонина и снижает образование предшественника ПТГ [2]. Важно отметить, что кальцитриол усиливает как синтез собственного рецептора,

так и продукцию 24-гидроксилазы, инактивирующей гормон. Помимо геномного кальцитриол обладает и негеномным действием на мембранные рецепторы, которые опосредуются синтезом вторичных мессенджеров (цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновая кислота). Рецепторы к кальцитриолу обнаружены в большинстве тканей организма, объясняя многогранную роль 1,25 (ОН)₂D₃ в регуляции внутриклеточного метаболизма Ca, роста и дифференцировки клеток [25–27].

Витамин D является важнейшим регулятором фосфорно-кальциевого метаболизма, обеспечивая необходимый уровень данных элементов для адекватного остеогенеза. В кишечнике кальцитриол осуществляет регуляцию абсорбции Ca после связывания со специфическими рецепторами энтероцитов. В области щеточной каймы 1,25 (ОН)₂D₃ вызывает быстрое открытие кальциевых каналов и транспорт Ca в клетку. Данный процесс обуславливается негеномным эффектом кальцитриола и достигается в течение нескольких минут. Внутри клетки 1,25 (ОН)₂D₃ стимулирует образование Ca-связывающего белка в течение нескольких часов после попадания в кишечник. Данный белок имеет более высокое сродство к ионам Ca, чем компоненты мембраны щеточной каймы и обеспечивает направленный ток Ca⁺⁺ в сторону базолатеральной мембраны. В области базолатеральной мембраны 1,25 (ОН)₂D₃ стимулирует активность АТФ-зависимого кальциевого насоса, сродство к которому Ca выше, чем к Ca-связывающему белку, вследствие чего происходит активный перенос Ca⁺⁺ из энтероцита в межклеточное пространство [28, 29].

Следует отметить, что реализация эффекта кальцитриола в тонком кишечнике носит двухфазный характер и включает в себя первичную активацию абсорбции Ca в течение 6–18 ч и вторичное усиление абсорбции в течение 24–48 ч. Ранний эффект достигается влиянием кальцитриола на энтероциты, находящиеся на вершине ворсинок, последующее действие опосредова-

но влиянием на энтероциты крипт, мигрирующих в последующем к вершине [30]. В ходе ряда исследований на зрелых новорожденных крысах [30] было показано, что эффект кальцитриола способен реализоваться только на 14–16-й день от рождения животного, что объясняется нечувствительностью энтероцитов кишечника крысят к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в более ранние сроки. Эти данные могут служить основанием для определения сроков назначения витамина D новорожденным детям.

В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию Ca и фосфора, что в совокупности с интестинальной абсорбцией элементов приводит к повышению их содержания в сыворотке до уровня, обеспечивающего адекватную минерализацию остеоида.

Новые сведения о механизмах резорбции костной ткани были получены с открытием новых членов семейства факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов [31–33] (рис. 3). RANK (receptor-activator of NF- κ B) – рецептор-активатор нуклеарного фактора κ B – экспрессируется на поверхности клеток-предшественников остеокластов, дендритных клетках и является рецептором для RANKL. RANKL (receptor-activator of NF- κ B-ligand) – трансмембранный лиганд RANK – экспрессируется на поверхности остеобластов, стромальных клеток, а также активированных Т-лимфоцитов. Кальцитриол стимулирует остеобласты, что приводит к активации лиганда RANKL; затем RANKL связывается с RANK на предшественниках остеокластов, индуцируя их дифференцировку и созревание и стимулируя остеокластогенез с последующей резорбцией кости. Эффект RANKL нейтрализуется остеопротегерином (OPG), который действует как «рецептор-ловушка» для RANKL. OPG – гликопептид, широко экспрессирован в различных тканях, обладает сильной ингибиторной активностью остеокластогенеза, т.е. является мощным ингибитором костной резорбции.

Таким образом, под действием кальцитриола в кости идут два, с одной стороны разнонаправленных, а с другой – взаимосвязанных процесса. Остеокласты осуществляют резорбцию костной ткани, обеспечивая повышение сывороточного уровня кальция и фосфора с последующим образованием гидроксиапатитов. В то же время посредством активации соответствующих генов остеобластов $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает синтез остеокальцина, остеопонтинина, коллагена, необходимых для минерализации и функционирования вновь формирующейся кости.

Рецепторы к кальцитриолу выявлены в поперечно-полосатых и гладкомышечных волокнах, кардиомиоцитах, кератиноцитах и фибробластах кожи, хондроцитах. Действие гормона, опосредованное данными рецепторами, направлено на регуляцию процессов роста и дифференцировки клеток в этих системах.

Имеются данные о нейропротекторном действии витамина D [34, 35]. Было установлено, что последний способен проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и связываться с рецепторами витамина D_3 . Ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах мозга, глиальных клетках, а также в спинном мозге и периферической нервной системе. Нейропротекторное

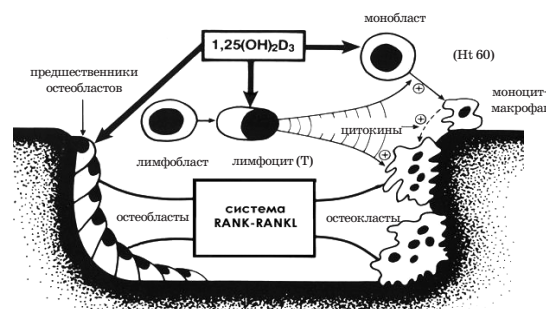


Рис. 3. Механизмы резорбции костной ткани.

действие кальцитриола связано с подавлением уровня ионизированного Ca в мозге. Снижение уровня Ca осуществляется за счет образования Ca-связывающих белков (парвальбумина и кальбидинов D9k и D28k), а также путем ингибирования экспрессии кальциевых аналогов L-типа в гиппокампе. В результате обоих процессов нейроны эффективно защищаются от токсического повреждения на фоне снижения уровня Ca в клетках. Кроме того, витамин D способен ингибировать фермент γ -глутамилтранспептидазу, отвечающий за метаболизм глутатиона – важнейшего фактора антиоксидантной защиты нейронов. Усиливая антиоксидантную защиту мозга, кальцитриол вызывает снижение пероксида водорода и оказывает выраженное нейропротекторное действие.

В настоящее время большое внимание уделяется иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам кальцитриола. Открытие рецепторов к кальцитриолу на многих клетках иммунной системы, а также способности мононуклеарных фагоцитов к продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ явилось доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [36]. Рецепторы к витамину D обнаружены на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах. Максимальные их концентрации отмечаются на незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках [37]. В-лимфоциты экспрессируют рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в незначительном количестве [38]. Кальцитриол ингибирует секрецию макрофагами ИЛ12 – цитокина, определяющего дифференцировку «наивных» Т-хелперов в Т-хелперы 1-го типа [39]. За счет прямого воздействия на активированные Т-лимфоциты $1,25$ -дигидроксиголекальциферол уменьшает продукцию ими провоспалительных цитокинов – ИЛ2, ИФН γ , ФНО α , ГМ-КСФ [40–42]. Кальцитриол способен ингибировать пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, а также стимулировать активность Т-супрессоров, поддерживая резистентность организма к собственным антигенам [36, 43]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не оказывает непосредственного влияния на В-лимфоциты, однако, взаимодействуя с Т-хелперами, нивелирует их активирующее влияние на продукцию антител В-клетками [43]. Клинически иммуномодулирующее действие витамина D выражается в его способности в эксперименте предотвращать развитие и уменьшать выраженность клинических проявлений таких заболеваний, как рассеянный склероз, системная

красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит [37, 40, 44]. Эффект кальцитриола при данных состояниях обусловлен действием гормона на составляющие реакции иммунного ответа, опосредованных Т-хелперами 1-го типа [40].

Новые данные о физиологической роли витамина D в организме привели к изменению взглядов на него только как на типичный витамин. Несмотря на то, что многие аспекты метаболизма холекальциферола остаются до настоящего момента неизвестными, полученные результаты исследования влияния кальцитриола на многие системы организма открывают новые воз-

можности применения активных метаболитов витамина D в терапии многих заболеваний. Несмотря на большое количество публикаций, научных работ, вопросы патогенеза, классификации, а также профилактики и лечения P во многом остаются дискуссионными. Необходимы современные исследования, основывающиеся на изучении содержания кальцитриола и кальцитриола в сыворотке крови у больных P в зависимости от возраста, активности процесса, характера вскармливания и др. Эти исследования позволят пересмотреть ныне существующие методические рекомендации по специфической профилактике P.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Holick MF*. Phylogentic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to human. *Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*. Ed. Pang P. Florida: Academic Press, 1989: 7–43.
2. *Новиков П.В.* Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М.: Триада-Х, 2006: 24–43.
3. *Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB et al.* Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980; 210: 203–205.
4. *Holick MF*. Photosynthesis, metabolism and biologic actions of vitamin D. *Rickets*. Ed. Francis H. Glorieux. Nestle Nutrition Workshop Series, 1991; 21: 1–22.
5. *Fraser DR*. Physiology of vitamin D and calcium homeostasis. *Rickets*. Ed. Francis H. Glorieux, Nestle Nutrition Workshop Series, 1991; 21: 23–34.
6. *Loomis F*. Skin-pigment regulation of vitamin D biosynthesis in man. *Science*. 1967; 157: 501–506.
7. *Holick MF, Adams JS*. Vitamin D metabolism and biological function. Ed. Avioli L, Krane SM. *Metabolic bone disease*. Florida: Grune, Stratton, 1990; 155–195.
8. *Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH*. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D₃. *Science*. 1981; 211: 590–593.
9. *MacLaughlin JA, Holick MF*. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1536–1538.
10. *MacLaughlin JA et al.* Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D₃ and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982; 216: 1001–1003.
11. *Smith EL, Holick MF*. The skin: the site of vitamin D₃ synthesis and a target tissue for its metabolite, 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Steroids*. 1987; 49: 103–107.
12. *Armbrecht HJ, Forte LR, Halloran BP*. Effect of age and dietary calcium on renal 25(OH)D metabolism, serum 1,25(OH)₂D, and PTH. *Am. J. Physiol.* 1984; 246 3 (1): 266–270.
13. *Armbrecht HJ, Zenser TV, Davis BB*. Modulation of renal production of 24,25- and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in young and adult rats by dietary calcium, phosphorus and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*. 1982; 110 (6): 1983–1988.
14. *DeLuca HF*. The kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D. *Am. J. Med.* 1975; 58 (1): 39–47.
15. *DeLuca HF*. Metabolism of vitamin D: current status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976; 29 (11): 1258–1270.
16. *DeLuca HF*. Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system. *J. Steroid. Biochem.* 1979; 11 (1A): 35–52.
17. *Fraser DR*. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev.* 1980; 60: 551–613.
18. *Kumar R*. Metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev.* 1984; 64 (2): 478–504.
19. *Caniggia A, Lore F, di Cairano G, Nuti R*. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *J. Steroid Biochem.* 1987; 27 (4–6): 815–824.
20. *Adams ND, Garthwaite TL, Gray RW et al.* The interrelationship among prolactin, 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 49: 628–630.
21. *Kumar R, Merimee TJ, Sliva P*. The effect of chronic growth hormone excess or deficiency on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D₃ levels in man. *Vitamin D, basic research and its clinical application*. Eds. Norman AW, Schaefer K, von Herrath D, et al. New York: Walter de Gruyter, 1979; 1005–1009.
22. *Mason RS*. Extra-renal production of 1,25(OH)₂D₃, the metabolism of vitamin D₃ by non-traditional tissues. Eds. In: *Vitamin D: chemical, biochemical and clinical update*. Norman AW, Schaefer K, von Herrath D, et al. New York: Walter de Gruyter, 1985: 23–32.
23. *Stern PH, Taylor AB, Bell NH, Epstein S*. Demonstration that circulating 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is loosely regulated in normal children. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 1374–1377.
24. *Струков В.И.* Рахит и остеопороз. Пенза: Изд. Пензенского государственного университета, 2004: 40–43, 46–48.
25. *Казюлин А.Н.* Витамин D: монография. М.: ГОУ НТИЦ АМТ, 2007: 17–19.
26. *Lips P*. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006; 92 (1): 4–8.
27. *Zanello LP, Norman AW*. Multiple molecular mechanisms of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ rapid modulation of three ion channel activities in osteoblasts. *Bone*. 2003; 33 (1): 71–79.
28. *Johnson JA, Kumar R*. Renal and intestinal calcium transport: roles of vitamin D and vitamin D-dependent calcium binding proteins. *Semin Nephrol.* 1994; 14 (2): 119–128.
29. *Wasserman RH, Fullmer CS*. On the molecular mechanism of intestinal calcium transport. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1989; 249: 45–65.
30. *DeLuca HF*. Vitamin D-dependent calcium transport. *Soc. Gen. Physiol. Ser.* 1985; 39: 159–176.
31. *Hofbauer LC, Heufelder AE*. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J. Mol. Med.* 2001; 79 (5–6): 243–253.
32. *Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, Kacena MA*. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12 (1): 9–18.
33. *Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM*. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends. Mol. Med.* 2006; 12 (1): 17–25.
34. *Майданник В.Г.* Рахит у детей: современные аспекты. Нежин: Аспект-Полиграф, 2006: 21–22, 26–31.
35. *Новиков П.В.* Современный рахит: классификация, методы диагностики, лечения и профилактики. Пособие для врачей. М.: НИИ П и ДХ, 2007: 12–25.
36. *Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB*. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2003; 49 (2): 277–300.
37. *DeLuca HF, Cantorna MT*. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15 (14): 2579–2585.
38. *Kizaki M, Norman AW, Bishop JE et al.* 1,25-dihydrox-