

УДК 615.356:577.161.2:577.161.5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЧЕТАННОГО ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА: ВИТАМИН Д И ВИТАМИН К (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Костюченко Л.А., Харитоновна Н.С., Вдовин В.М.

В представленном обзоре литературы приводятся данные о роли двух витаминов – Д и К, совместно участвующих в регуляции кальциевого обмена, а также прочих физиологических и патофизиологических процессах в организме человека. С учетом современных данных рассматривается связь между уровнем и эффектами витамина К и витамина Д на процессы обмена кальция в костной ткани.

Ключевые слова: витамин Д, витамин К, остеопороз, внекостные эффекты витамина Д.

In the present literature review, the data on the role of two vitamins involved in the regulation of calcium metabolism as well as other physiological and pathophysiological processes in the human body (vitamin D and vitamin K) is provided. Taking into account modern data, the relationship between the level and effects of vitamin K and vitamin D on calcium metabolism in bone tissue is discussed.

Key words: vitamin D, vitamin K, osteoporosis, extra-osseous effects of vitamin D.

Роль витамина Д в регуляции костной структуры

Количество кальция, содержащегося в костной ткани человека, находится в состоянии непосредственного динамического равновесия с концентрацией данного иона в плазме крови человека. Таким образом поддерживается стабильный уровень его циркуляции в крови. При этом 99% кальция содержится в костной ткани, а оставшийся 1% приходится на долю плазмы крови, мышцы, клетки мозга, а также кожу. Несмотря на столь малый процент содержания кальция в этих органах, биологическая активность его весьма высока – он выступает в качестве регулятора мышечных сокращений, в том числе и сердечной мышцы, участвует в механизмах синоптической передачи импульса, изменяя нервную возбудимость, влияет на проницаемость клеточных мембран, участвует в процессах свертывания крови и т.д.

Сами по себе кости скелета не являются инертным местом депонирования кальция. Старые кальциевые отложения в них разрушаются, на их месте образуются новые. Скорость этого процесса, называемая скоростью оборота, значительно меняется в зависимости от возраста.

У младенцев в течение первого года жизни может сменяться до 100% кальция, находящегося в костях. У более старших детей оборот кальция составляет порядка 10% в год, тогда как у взрослых цифра не превышает 2-3%. Увеличение костной массы происходит в основном в детстве и в подростковом возрасте, при этом трабекулярная (губчатая) кость достигает пика (максимальное количество) массы в 12-16 лет, а кортикальная – в 20-24 года. Пик костной мас-

сы достигается к 25-30 годам, а у 40-50-летних людей костная масса обычно начинает уменьшаться (примерно до 1% в год), так как резорбция костной ткани может начать преобладать над ее образованием. Потеря костной массы ускоряется в период менопаузы – в течение первых 5 лет менопаузы показатель минеральной плотности кости (МПК) может снижаться до 5% в год. Пик костной массы служит важным прогностическим фактором риска переломов в период зрелости и старения организма. На величину пика костной массы влияют генетические (на 60-85%) и гормональные, а также факторы внешней среды (в частности, физическая активность и питание) [1]. Огромную роль в поддержании нужной костной плотности играют гормоны, включая экзогенные гормоны: витамины Д и К.

Кальций – трудноусвояемый элемент, поступающий в организм с пищей через тонкий кишечник, всасываясь главным образом в двенадцатиперстной кишке. Здесь жирные кислоты образуют с солями кальция комплексные соединения, которые затем всасываются ворсинками кишечника. Всасывание кальция в кишечнике происходит двумя способами: чрезклеточно (транселлюлярно) и межклеточно (парацеллюлярно). Первый механизм опосредован действием активной формы витамина Д (кальцитриола) и ее кишечными рецепторами. Он играет большую роль при малом и умеренном потреблении кальция с пищей. При увеличении содержания кальция в пище ведущую роль начинает играть межклеточный транспорт иона из-за значительного градиента его концентрации.

Для эффективного усвоения кальция необходим жирорастворимый витамин Д. Без него, а также без жирных кислот кальций не сможет преодолеть барьер между желудочно-кишечным трактом и кровью. Витамин Д усиливает всасывание кальция в тонком кишечнике путем индукции синтеза энтероцитами кальцийсвязывающего протеина, а также повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах.

Витамин Д увеличивает проницаемость цитоплазматической мембраны клеток кишечного эпителия для кальция, вследствие чего он входит в энтероциты по электрохимическому градиенту. Данный процесс транспорта кальция может быть опосредован через ядра клеток-мишеней путем стимуляции витамином Д транскрипции ДНК и РНК [2], что сопровождается усилением синтеза специфических транспортных белков, например, кальцийсвязывающего протеина [3], в том числе и белка-переносчика, обеспечивающего дальнейший транспорт кальция из энтероцитов в кровь.

Оказывая влияние на почки, витамин Д усиливает реабсорбцию кальция в них. Помимо этого, витамин Д стимулирует всасывание из кишечника фосфатов и магния, а также участвует в заключительной дифференцировке и созревании остеобластов, без которых невозможно нормальное формирование костной ткани [4, 5].

Таким образом, поддержание нормальной концентрации данного витамина в организме имеет огромное значение для минерального обмена. Так, при гипокальциемии витамин Д влияет на костную архитектуру подобно паратгормону (ПТГ), т.е. усиливает резорбцию костной ткани и одновременно всасывание кальция в кишечнике. При дефиците витамина Д в кишечнике адсорбируется лишь 10-15% кальция и 60% фосфора, поступившего с пищей [6].

Внекостные эффекты витамина Д

Всеми вышеперечисленными эффектами роль витамина Д в организме не ограничивается. Исследования последних лет доказали воздействие витамина Д на иммунную систему [7]: в частности, стимулируя трансформирующий фактор роста TGFbeta-1 и производство интерлейкина 4 (IL-4), витамин Д подавляет воспалительную активность Т-лимфоцитов, аллергические и аутоиммунные расстройства, например, такие как юношеский диабет, ревматоидный артрит и т.д. [8-14]. Витамин Д и кальций предупреждают развитие слабости мышечной ткани, необходимы для функционирования цитовидной железы и нормальной свертываемости крови. Ряд исследований показывает, что, улучшая усвоение кальция и магния, витамин Д способствует восстановлению миелиновых оболочек нейронов [15-16], поэтому он включается в комплексную терапию рассеянного склероза,

участвует в регуляции артериального давления и сердечного ритма (в частности, при гипертонии у беременных). Его дефицит связывают с такими распространенными заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и шизофрения [17]. Витамин Д влияет на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, а также модулирует активность иммунной системы. Апоптоз важен для элиминации опухолевых клеток. Так, витамин Д через иммуномодулирующую активность собственного рецептора вызывает гибель раковых клеток. В этом процессе имеет место влияние витамина Д на транскрипцию генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток [18]. Указанные эффекты делают его эффективным в профилактике и лечении рака груди, яичников, предстательной железы, головного мозга, а также лейкемии [19-26].

Витамин Д реализует свои биологические эффекты посредством геномных и внегеномных механизмов. Внегеномные механизмы подразумевают воздействие витамина Д на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем. Механизм, опосредованный через генетический материал клетки, является важнейшим механизмом осуществления эффектов витамина Д. Рецептор витамина Д регулирует экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека [27]. Таким образом, витамин Д является одним из ключевых факторов поддержания стабильности генома.

В недавних исследованиях было показано, что дети с дефицитом витамина Д чаще страдают ожирением [27]. Установлено, что в развитии ожирения имеет значение нарушение активности инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Данный регуляторный пептид является одним из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканями. При дефиците активности IGF-1 жировая ткань начинает преобладать над мышечной [28]. В результате ускоряются процессы атеросклероза и кальцификации сосудов. Витамин Д стимулирует синтез IGF-связывающих белков, что продлевает период полураспада IGF-1, тем самым усиливая антиатеросклеротические эффекты. Следовательно, дефицит витамина Д может быть связан с ожирением [29], высоким ИМТ [30], инсулинорезистентностью [31] и неблагоприятным влиянием на секрецию инсулина [27].

Имеется достаточно большое количество данных об эффектах витамина Д на регенерацию кожи и тканей организма. Известно, что сахарный диабет протекает с характерными изменениями кожных покровов: гиперпигментацией и сухостью локтей, тусклым видом кожи лица, зудом кожи, склонностью к образованию гнойничковых элементов. Такие изменения свя-

зывают с нарушением активности инсулинового рецептора (инсулинорезистентность). Активные формы витамина Д изменяют экспрессию гена инсулинового рецептора, увеличивая их плотность и активность в почках, печени и жировой ткани. При этом витамин Д регулирует транскрипцию фактора роста фибробластов, необходимого для осуществления процесса заживления ран [32], что весьма значимо при лечении и профилактике диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом. Рецептор витамина Д регулирует экспрессию интерлейкинов, фактора некроза опухоли, влияет на выработку антимикробных пептидов, которые являются эндогенными «антибиотиками», синтезируемыми для поддержания иммунитета кожи и других эпителиальных поверхностей. Витамин Д способствует заживлению ран, восстановлению кожи при псориазе и атопическом дерматите [27].

Витамин Д поступает в организм человека двумя путями: с пищей, богатой этим витамином (жирные сорта рыбы, рыбий жир, молочные продукты с нормальной жирностью) [4], и из кожи, где витамин Д образуется из холестериноподобного вещества под воздействием солнечных лучей. Если организм получает достаточное количество ультрафиолетового излучения на открытую поверхность кожи, потребность в витамине Д компенсируется полностью [33, 34]. Однако, рассмотрев этот процесс подробнее, легко можно убедиться, что для современного жителя города избежать гиповитаминоза достаточно сложно, ведь количество витамина Д, синтезируемого в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса под действием солнечного света, зависит от таких факторов, как:

- длина волны видимого света – наиболее эффективен средний спектр волн УФ-В, длина волны 290-315 нм;

- интенсивность УФ-В излучения. Достаточность УФ-В излучения для синтеза витамина Д наблюдается только в определенное время суток: примерно с 11 до 14 ч [35]. Большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции (севернее 40° широты), и большинство населенных пунктов характеризуется малым числом солнечных дней в году (от 40 до 70 дней) [36]. При этом УФ-В излучение, необходимое для синтеза витамина Д, достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны [37];

- уровень загрязненности атмосферы. Промышленные выбросы и пыль не пропускают спектр ультрафиолетовых лучей, потенцирующих синтез витамина Д. Этим объясняется, в частности, высокая распространенность рахита у детей, проживающих в промышленных городах [38];

- исходная пигментация кожи. Активность процесса синтеза витамина Д находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи [39, 40], синтез витамина Д постепенно падает по мере усиления загара [7];

- возраст. Стареющая кожа теряет свою способность синтезировать витамин Д [41];

- физическая активность. Достаточно активный переход синтезированного витамина Д из эпидермиса в кровоток происходит при активной физической нагрузке. Гиподинамия существенно снижает содержание синтезируемого в коже холекальциферола в кровеносное русло [42].

Кроме того, известно, что кальцитриол может синтезироваться не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, эпидермиса, эндотелия сосудов, а также в макрофагах и плаценте, что говорит о пара- и аутокринной функции.

В настоящее время существует много работ, доказывающих наличие дефицита витамина Д у современного жителя северных широт [43-52,37], а также дефицита Са и остеопороза. Низкий уровень витамина Д ассоциируется с повышенным риском переломов костей. Дефицит витамина Д может способствовать слабости в мышцах проксимальных отделов конечностей, замедлению скорости ходьбы, трудности при вставании из положения сидя или на корточках, а также при подъеме тяжелых предметов [27].

Витамин Д вместе с препаратами кальция применяется для профилактики и комплексного лечения остеопороза в ряде развитых стран [53]. Препараты витамина Д назначаются индивидуально пациентам, исходя из лабораторных данных концентрации данного витамина в плазме крови [37]. В случаях неправильно подобранной дозировки или назначения препаратов без лабораторного контроля возможен эффект передозировки. И при этом применяемая терапия не всегда достигает желаемого эффекта. Гипервитаминоз Д чреват различными последствиями, важнейшим из которых является ненормальная кальцинация (отложения в сосудах, почках и других тканях: депозиты в молочных железах, пяточная шпора) [54]. Откладываясь в сосудах и придавая им жесткость, драгоценный кальций серьезно вредит организму. К тому же кальций часто откладывается в холестериновых бляшках, делая их очень плотными. В результате просвет сосуда сужается, а его стенка разрушается. Все это приводит к тромбозу или разрывам сосудов, а значит, к инфарктам, инсультам и внутренним кровоизлияниям. Содержание кальция в артериях теперь оказалось более опасным, чем диабет, повышенный уровень холестерина и гипертония [55]. В таких случаях кальций, преодолев

с таким трудом барьер желудочно-кишечного тракта, может оказывать неблагоприятный эффект на организм.

Именно нарушения распределения кальция в организме (возникающие прежде всего именно вследствие дефицита кальция), а не какое-то воображаемое «избыточное потребление» кальция, может быть причиной и атеросклероза, и остеопороза. Остеопороз и сосудистые заболевания представляют собой коморбидные состояния (результаты 25-летних наблюдений за Фрамингемской когортой) [56]. Крупномасштабное исследование толщины стенки интимы и плотности люмбарных костей показало, что толщина стенки интимы (показатель прогрессии атеросклероза) обратно пропорциональна плотности костей (отражающей состояние кальциевого депо организма) [57]. Прием препаратов кальция приводит к улучшению вазодилатации сосудов и достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [58]. При этом следует отметить, что прием препаратов кальция в дозах, соответствующих нормам рекомендуемому суточному потреблению, полностью безопасен [27].

О значении витамина К

Известно, что, поступив в кровь, кальций должен попасть по своему назначению – в костную, мышечную и другие ткани, а не циркулировать бесконечно в слишком большом количестве в кровяном русле.

Но самостоятельно кальций сделать этого не может. Ему нужен переносчик, им является витамин К-зависимый белок. Именно он доставляет кальций в костную ткань и органы – мышцы, сердце, мозг. Долгое время витамину К не придавали такого большого значения, так как считалось, что гиповитаминоз К не бывает, и единственное предназначение витамина К – регулировать образование витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X, протейны С и S), тем самым влияя на свертываемость крови [59, 60].

На самом же деле физиологическая функция витамина К гораздо шире. Витамин К – это жирорастворимый витамин, который кроме гемостатической играет значимую роль в обмене веществ в костной и соединительной тканях. Начнем с того, что витамин К состоит из смеси нескольких схожих веществ, главные из которых – К₁ (филлохинон) и К₂ (менахинон) [61]. Филлохинон близок к хлорофиллу, находится в зеленой части растений с огородной зеленью (петрушке, укропе, шпинате, щавеле, ботве моркови, свеклы, репы, а также во всех видах капусты, кабачках, огурцах, томатах, бобовых, яблоках, орехах) и поступает из двенадцатиперстной кишки в кровь, где находится недолго, 2-3 часа, в отличие от К₂ (6-8 часов). Витамин

К₂ (менахинон) синтезируется нормальной микрофлорой (кишечной палочкой) толстого кишечника, а также поступает с жирной пищей (богаты им ферментированные сыры и соевые продукты, говяжья печень, яичные желтки, сливочное масло). Обе формы витамина К влияют на обмен кальция, однако К₂ обладает более мощным эффектом, чем К₁ [62].

Витамин К участвует в синтезе 16 белков (десяти в печени и шести другими тканями). Эти белки подвергаются карбоксилированию при участии соответствующего фермента (витамин К – кофактор этого фермента) [63-68], и только после этого белок связывает кальций. Предполагается, что форма витамина К₂ имеет большее сродство к этим белкам по сравнению с формой витамина К₁, чем и объясняется его большая эффективность [62].

Костная ткань представлена клеточными элементами, органическим матриксом и минеральными веществами. Органический матрикс из 90% состоит из фибрилл коллагена, а оставшиеся 10% – различные неколлагеновые белки. Остеокальцин (матриксный Gla-белок) является главным неколлагеновым белком, синтезируемым преимущественно остеобластами. При этом остеокальцин относится к витамин К-зависимым белкам [69]. Этот важный в формировании костной ткани белок способствует отложению в них солей кальция. Витамин К₂ обеспечивает карбоксилирование остеокальцина. Замедление карбоксилирования данного белка негативно сказывается на его способности связываться с костной тканью и снижает минерализацию костей. Важно, что при недостатке витамина К образуются менее карбоксилированные формы остеокальцина. При выраженном дефиците витамина К часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Эти формы обладают меньшим сродством к костной ткани. Таким образом, чем больше в крови некарбоксилированного остеокальцина, тем меньше минеральная плотность костной ткани [70].

Другим значимым белком является MGP, который, вырабатываясь хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудов, предотвращает отложение кальция в сосудах [71]. В присутствии достаточного количества витамина К в организме процесс кальцификации костей протекает нормально и кальций распределяется в организме правильно [72]. Следовательно, дефицит витамина К – это прямой путь к остеопорозу и атеросклерозу [73, 74].

Следует отметить, что не только назначение витамина К₂, но и просто назначение витамина Д снижает уровень некарбоксилированного остеокальцина. Кроме того, данный показатель считается фактором риска остеопоротических переломов.

Еще одним из механизмов воздействия витамина К на костную систему является влияние на остеокласты: поддерживая запрограммированную гибель остеокластов (апоптоз) [75], витамин К сохраняет баланс между образованием и гибелью этих клеток, предотвращая тем самым избыточную деминерализацию костной ткани. Витамин К обладает и другими функциями: препятствует окислительным процессам в клетках [76] (особенно отмечен этот эффект в клетках нервной ткани), участвует в синтезе сфинголипидов, необходимых для миелиновых оболочек нервов [77], а также помогает в регуляции воспалительного ответа организма (снижает освобождение некоторых медиаторов воспаления, например, интерлейкина-6) [78].

Исследования последних лет показали положительную роль витамина К в профилактике и лечении ряда заболеваний: вирусного гепатита, рака печени, сахарного диабета, болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита [79].

Сегодня можно отметить наличие дефицита этого важнейшего витамина [80, 81]. Витамин К₁ содержится в зеленых листовых овощах – капусте, салатах, а также в пшенице и других злаках. А вот витамина К₂ в них мало, он синтезируется из витамина К₁ в организме животных и птиц, питающихся травами и злаками, а именно в жировых тканях, а также попадает в молоко и во все продукты, которые из него делают. Современная концепция здорового питания гласит, что все продукты должны быть обезжиренными, т.е. лишенными витамина К. Да и самих животных и птицу почти перестали кормить зеленой травой и злаками, переведя на корма, лишенные витамина К₁. В результате они тоже перестали синтезировать для нас К₂. Сливочное масло и прочие молочные продукты стали по преимуществу не полезными.

В обезжиренных твороге и молоке витамин К полностью отсутствует. Выходит, то здоровое питание, которое последние годы нам усиленно пропагандируют, только вредит. В обезжиренном твороге повышенное содержание кальция, но вещества, которое грамотно распределяет его по организму, нет. Значит, любителей обезжиренных продуктов, боящихся накопления холестерина в организме, поджидает дисбаланс веществ в организме. Кстати, о холестерине. Он участник создания бляшек на стенках сосудов, но вместе с кальцием. Однако, поскольку витамин К препятствует отложению кальция на стенках сосудов, то и холестерин при достаточном содержании данного витамина там не накопится. Выходит, по-настоящему здоровая пища хоть и содержит холестерин, но включает и противодействие вредной работе холестерина.

Другой источник витамина К, которым является нормальная флора кишечника, также

страдает. Ведь любые проблемы с пищеварением могут способствовать дефициту витамина К [82], основной из которых на сегодняшний день является дисбактериоз.

Прием большого количества различных лекарственных препаратов, присутствие консервантов, антибиотиков в продуктах питания, повышенный радиационный фон – все это привело к тому, что почти каждый человек подвержен нарушению нормальной флоры кишечника, а стало быть, и дефициту витамина К. Кроме того, гиповитаминозы могут вызывать: язвенный колит, целиакия, синдром укороченной тонкой кишки, операции ЖКТ, проблемы с функцией поджелудочной железы, печени, желчного пузыря. Лекарственные препараты, не только вызывающие дисбактериоз, но и многие другие: антикоагулянты, салицилаты – способствуют гиповитаминозу [83]. Недостаточность витамина К чаще развивается эндогенно, вызванная нарушением образования его в кишечнике или нарушением всасывания. Существует ряд доказательств, что и процесс старения сам по себе может способствовать дефициту витамина К.

Итак, можно сделать вывод, что у большинства людей на сегодняшний день имеет место не только дефицит такого важного и трудноусвояемого микроэлемента, как кальций, но также и недостаток веществ, которые делают его работу эффективной, что создает условия для развития остеопороза и атеросклероза. Поэтому и проводить профилактику этих заболеваний необходимо, применяя кальций только в сочетании с ними, т.е. с витаминами Д и К [84-86].

Список литературы

1. Древаль А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017.
2. Sanchez B., Lopez-Martin E., Segura C., Labandeira-Garcia J.L., Perez-Fernandez R. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) increases the Striped GDNF mRNA and protein expression in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002; 108: 143-146.
3. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
5. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S., Weiler H., Puil L., Ooi D. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007; 158: 1-235.
6. Древаль А.В., Коробкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина Д (обзор литературы). *Русский медицинский журнал.* 2017; 1: 53-56.

7. Cantorna M.T., Mahon B.D. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factors affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* (Maywood). 2004;229(11):1136-42.
8. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Rheum Dis*. 2007; 66 (9): 1137-1142.
9. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):72-77.
10. Ponsonby A.L., McMichael, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: a view from epidemiological studies. *Toxicology*. 2002; 181-182: 71-78.
11. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D 3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 1717.
12. Hyppönen E., Läära E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 358 (9292): 1500-1503.
13. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. et al. Vitamin D and calcium in relation to type 2 diabetes, women in 2006. *Diabetes care*. 2006; 29: 650-656.
14. Cantorna T. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Bio*. 2006; 92: 60-64.
15. Wang Y., Chiang Y.H., Su T.P., Hayashi T., Morales M., Hoffer B.J., Lin S.Z. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuro Pharmacol*. 2000; 39: 873-880.
16. Калувев А.В., Еремин К.О., Туохимаа Р. Механизмы нейропротекторного действия витамина D (3). *Биохимия* (Москва). 2004; 69(7): 738-741.
17. McGrath J.J., Burne T.H., Féron F., Mackay-Sim A., Eyles D.W. Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia: A 10-Year Update. *Schizophr Bull*. 2010; 36(6): 1073-1078.
18. Ingraham B.A., Bragdon B., Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(1):139-149.
19. Vitamin D and cancer: Overview, Priorities and Challenges: IARC Working Group Reports. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
20. Holick M. Vitamin D. A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003; 88:296-307.
21. Morris J.G., Earle K.E. Vitamin D and calcium requirements of kittens. *Vet Clin Nutr* 1996; 3: 93.
22. Pitcher T., Pettifor J.M., Buffenstein R. The effect of dietary calcium content and oral vitamin D3 supplementation on mineral homeostasis in a subterranean mole-rat *Cryptomys damarensis*. *Bone Miner*. 1994; 27: 145-157.
23. How K.L., Hazewinkel H.A., Mol J.A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. *Gen Comp Endocrinol*. 1994; 96(1): 12-18.
24. Velluz L., Amiard G., Petit A. Le precalciferol-ses relations d'équilibre avec le calciferol. [Precalciferol and its relationship of equilibrium with calciferol]. *Bull Soc Chim Fr*. 1949; 16: 501-508.
25. Holick M.F., Tian X.Q., Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 3124-3126.
26. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
28. Garten A., Schuster S., Kiess W. The insulin-like growth factor in adipogenesis and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(2): 283-295.
29. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J. et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 4119-4123.
30. Bodnar L.M., Catov J.M., Roberts J.M., Simhan H.N. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr*. 2007; 137(11): 2437-2442.
31. Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C., Liu S. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adult. *Diabetes Care*, 2005; 28: 1228-1230.
32. Lee J.G., Kay E.P. FGF-2-induced wound in corneal endothelial cell requires Cdc42 activation and Rho inactivation through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Inv Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(4): 1376-1386.
33. Holick M.F. Vitamin D: D-underappreciated bright hormone that is important for skeletal and cellular health. *Kerr OPIN Endocrinol Diabetes*. 2002; 9: 87-98.
34. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-281.
35. Desai N.S., Tukvadze N., Frediani J.K., Kipiani M. et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition*. 2012; 28(4): 362-366.
36. Шмакин А.Б. Развитие климатологических исследований в Институте географии Российской академии наук. *Известия РАН*. 2008; 5: 95-105.
37. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2015.
38. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences

for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001; 22(4): 477-501.

39 Need A.G., Morris H.A., Horowitz M., Nordin C. Effects of skin thickness, age, body mass fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58: 882-885.

40. Holick M.F. Vitamin D: Extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012; 38(1): 141-160.

41. Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2004; 3(79): 362-371.

42. Макаров Г.А. Механизмы расстройств синтетических процессов в тканях на фоне пролонгированной гиподинамии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1974; 4: 41-45.

43. Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989; 1: 1104-1105.

44. Reid I.R., Gallagher D.J.A., Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Aging.* 1985; 15: 35-40.

45. Chuck A., Todd J., Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photochem Photoimmunol Photomed.* 2001; 17: 168-171.

46. Specker B., Tsang R.C., Hollis B.W. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 1134-1137.

47. Kreiter S.R., Schwartz R.P., Kirkman H.N., Charlton P.A., Calikoglu A.S., Davenport M. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr.* 2000; 137: 2-6.

48. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E., Gillespie C., Hollis B.W., Looker A.C. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 187-192.

49. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-662.

50. Bell N.H., Epstein S., Greene A., Shary J., Oexmann M.J., Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest.* 1985; 76: 370-373.

51. Lucas J.A., Bolland M.J., Grey A.B., Ames R.W., Mason B.H., Horne A.M., Gamble G.D., Reid I.R. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int.* 2005; 16(12): 1641-1648.

52. Steingrimsdottir L., Gunnarsson O., Indridason O.S., Franzson L., Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005; 294 (18): 2336-2341.

53. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Consumption of vitamin D: a global perspective of current status. *Nutr J.* 2005; 135 (2): 310-316.

54. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin-induced artery calcification is accelerated growth and vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (2): 317-27.

55. Fruchart J.C., Nierman M.C., Stoes E.S.G., Kastelein J.J.P., Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk factor assessment. *Circulation.* 2004; 109 (Suppl): 15-19.

56. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., Hannan M.T., O'Donnell C.J., Wilson P.W. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: The Framingham Heart Study. *Calcified Tissue Int.* 2001; 68(5): 271-276.

57. Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E., Detrano R. et al. Bone mineral density and atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study. *Atherosclerosis.* 2010; 209 (1): 283-289.

58. Burt M.G., Mangelsdorf B.L., Srivastava D., Petersons C.J. Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 (2): 412-418.

59. Brody T. *Nutritional biochemistry.* 2nd ed. San-Diego: Academic Press, 1999.

60. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008.

61. Shearer M.J. Vitamin K. *Lancet.* 1995; 345 (8944): 229-234.

62. Koshihara Y., Hoshi K., Ishibashi H. et al. Vitamin K2 promotes 1-alpha-25 (OH) 2 vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int.* 1996;59: 466-473.

63. Vermeer C., Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metab.* 2001; 19: 201-206.

64. Berkner K.L. The vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr.* 2000; 130:1877-80.

65. Sunnerhagen M., Drakenberg T., Forsen S. Effect of Ca²⁺ on the structure of vitamin K-dependent coagulation factors. *Haemostasis.* 1996; 26: 45-53.

66. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J.* 1990; 266: 625-36.

67. Suttie J.W. Synthesis of vitamin K-dependent proteins. *FASEB J.* 1993; 7: 445-52.

68. Bouchard B.A., Furie B.C. Vitamin K-dependent biosynthesis of carboxyglutamic acid *Blood.* 1999; 93: 1798-808.

69. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition.* 2001; 17: 880-887.

70. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013; 2: 11-14.

71. Luo G., Ducey P., McKee M.D. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilagen mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997; 386: 78-81.

72. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci*. 2000; 5(6): 546-551.

73. Adams J., Pepping A. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *J Health Syst Pharm*. 2005; 62(15): 1574-81.3.

74. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect menatetrenone (Vit. K2) on bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of Etidronate. *J Orthop Science*. 2001; 6 (6): 487-492.

75. Koshihara Y., Hoshi K., Okawara R. et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol*. 2003; 176: 339-348.

76. Vervoort L.M., Ronden J.E., Thijssen H.H. Potent antioxidant activity of vitamin K in the cycle of microsomal lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol*. 1997; 54 (8): 871-876.

77. Carey I., Portoukalian J., Vicaretti R., Rochford J., Potvin S., Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr*. 2000; 1 (134): 167-172.

78. Shea M.K., Booth S.L., Massaro M. et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol*. 2008;167:313-20.

79. Habu D., Shiomi S., Tamori A., Takeda T. et al. The role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis. *JAMA*. 2004; 292 (3): 358-61.

80. Knapen M.H.J., Kon-Siong G.J. et al. Vitamin K-induced changes in indicators of osteoblast activity and urinary calcium loss. *Calcif tissue Int*. 1993; 53 (2): 81-85.

81. Booth S.L. et al Assessment of dietary phylloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. *Eur J Clin Nut*. 1995; 49 (11): 832-841.

82. Krasinski S.D., Russell R.M., Furie B.C., Kruger S.F., Jacques P.F., Furie B. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr*. 1985; 41: 639-643.

83. Crowther M.A., Julian J., McCarthy D. et al. Treatment of warfarin associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000; 356 (9241): 1551-1553.

84. Matsunaga S., Ito H., Sakou T. The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int*. 1999; 65: 285-289.

85. Braam L.A., Knapen M.H., Geusens P. et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int*. 2003; 73: 21-26.

86. Hirano J., Ishii Y. Effects of vitamin K2, vitamin D, and calcium on the bone metabolism of rats in the growth phase. *J Orthop Sci*. 2002; 7: 364-369.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 241962.

E-mail: erytrab@gmail.com

Информация об авторах

Костюченко Лилия Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 241962.

E-mail: lilya.kostyuchenko@mail.ru

Харитоновна Наталья Сергеевна, врач эндокринолог медицинского центра «Исида», г. Барнаул.

656049, г. Барнаул, ул. Партизанская, 132.

Тел.: (3852) 622020.

E-mail: xlorab@gmail.com