

Информация об авторах:

Небесных Анастасия Леонидовна – аспирант кафедры, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 40-79-26, e-mail: nastjabugaenk@rambler.ru.

Information about the author:

Nebesnykh Anastasia Leonidovna – graduate student, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., 1, Irkutsk State Medical University, Department of Hospital Therapy, tel. (3952) 40-79-26, e-mail: nastjabugaenk@rambler.ru.

© ШКЕРСКАЯ Н.Ю., ЗЫКОВА Т.А. – 2013

УДК 616.43; 616-008.9; 616.39

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ВИТАМИНА D НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Наталья Юрьевна Шкерская, Татьяна Алексеевна Зыкова

(Северный государственный медицинский университет, Архангельск, и.о. ректора – д.м.н., проф. Л.Н. Горбатова, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. О.А. Миролюбова)

Резюме. Обзор литературы посвящен разнообразным аспектам влияния витамина D на организм человека. Кроме классической роли витамина D в костном метаболизме, обсуждаются другие возможные внескелетные эффекты витамина. В обзоре представлены результаты многочисленных исследований, продемонстрировавших влияние дефицита витамина D на продолжительность жизни, развитие многих соматических заболеваний. Акцент в настоящем обзоре сделан на исследования, доказавшие воздействие витамина D на возникновение и течение воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: витамин D, костный метаболизм, пародонтит, остеопороз, RANKL, цитокины, остеопротегин, кателицидин, дефензин.

NEW DATA ON THE EFFECT OF VITAMIN D ON THE HUMAN BODY

N.Y. Shkerskaya, T.A. Zykova

(Northern State Medical University, Russia)

Summary. This literature overview is dedicated to different aspects of vitamin D effects in human organism. Not only the classic role of vitamin D in bone metabolism is discussed, but another its different extraskeletal effects. The review presents the results of different studies demonstrating the effect of vitamin D on life expectancy, the development of many diseases. In the investigation the emphasis was made on the investigations that had proven the effects of vitamin D on the occurrence and course of inflammatory periodontal disease.

Key words: vitamin D, bone metabolism, periodontal disease, osteoporosis, RANKL, cytokines, osteoprotegerin, cathelicidin, defensin.

Эпидемиологические данные распространённости дефицита витамина D. Данные многочисленных зарубежных исследований, целью которых было определить обеспеченность населения 25(ОН) витамином D, установили, что от 40 до 100% пожилых людей в США и Европе, живущих в обычных условиях, а не в домах престарелых, имеют дефицит витамина D [33]. Также были получены данные о том, что более 50% постменопаузальных женщин, принимающих препараты для лечения остеопороза, имеют субоптимальный (недостаточный) уровень 25(ОН) витамина D, ниже 30 нг/мл или 75 нмоль/л [34].

Кроме того, имеющиеся данные подтвердили предположение о потенциальном риске дефицита витамина D или уже имеющегося его дефиците у значительного числа детей и подростков. Так, в исследовании, проведенном в Бостоне (США) [28], дефицит витамина D был обнаружен у 52% латиноамериканских и афроамериканских подростков (черная раса) и у 48% девочек (белая раса) младшего подросткового возраста Майями (США) [56]. Уровень 25(ОН) витамина D в этих популяциях был ниже 20 нг/мл. В другом исследовании, выполненном в конце зимы, были получены данные о том, что 42% девочек и женщин в возрасте от 15 до 49 лет (черная раса), живущих на территории США, также имели очень низкий уровень 25(ОН) витамина D (ниже 20 нг/мл) [45]. Более того у 32% здоровых студентов и врачей в Бостонском госпитале был выявлен дефицит витамина D, несмотря на ежедневное потребление пищи, содержащей достаточное количество этого витамина, а именно 1 стакан молока, поливитамины плюс включение в пищу лосося не менее 1 раза в неделю [59].

В Европейских странах практически отсутствует

искусственное обогащение пищи витамином D, поэтому и дети, и взрослые подвержены особенно высокому риску его дефицита. Люди, проживающие постоянно в регионах экваториальной области, где имеется высокий уровень природной инсоляции, имеют близкий к нормальному уровень 25(ОН) витамина D – обычно выше 30 нг/мл [65]. Однако, и в наиболее солнечных регионах Земли, дефицит витамина D также встречается нередко из-за использования полностью закрывающей тело одежды. Данные, полученные в Саудовской Аравии, ОАЭ, Австралии, Турции, Индии и Ливане, выявили низкий уровень 25(ОН) витамина D у 30-50% детей и взрослых (ниже 20 нг/мл) [43,54].

Таким образом, большое количество исследований убедительно демонстрируют, что дефицит витамина D или его недостаточность является актуальной проблемой сегодняшнего дня и, по имеющимся расчетам, около 1 млрд. жителей Земли уже имеют его дефицит или недостаточный уровень [32].

В России широкомасштабных исследований, посвященных изучению обеспеченности 25(ОН) витамином D, практически не было. Основываясь на данных о распространённости остеопороза и остеопоротических переломов различных локализаций [2,5,7,8,11,12], а также результатах завершённых работ зарубежных коллег, можно предположить с высокой долей вероятности наличие существенной распространённости дефицита витамина D среди жителей нашей страны, но особенно эта проблема актуальна для жителей Европейского Севера.

В тоже время, работами стоматологов Северо-Западного региона, выявлено широкое распространение воспалительных заболеваний пародонта и кариеса в популяции лиц молодого возраста, что позволяет пред-

положить возможную роль дефицита витамина D в патогенезе этих заболеваний. По данным национального стоматологического обследования, проведенного в РФ в 1996-1998 гг. [4,10], распространенность кариеса постоянных зубов у детей 12 и 15 лет составила 78% и 88% соответственно. Эпидемиологические исследования 10-летней давности показали [13,14], что существенная распространенность и интенсивность кариеса, воспалительных заболеваний пародонта и некариозных поражений присутствуют во всех возрастных группах региона Европейского Севера. Заболевания пародонта имеют тенденцию к прогрессированию с возрастом, причем в этой ситуации изменить состояние пародонта в лучшую сторону становится очень трудной задачей. Зависимость воспалительных заболеваний пародонта и кариеса с общим состоянием организма давно привлекают внимание ученых. Имеются данные о сочетании тяжелых системных заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), бронхиальная астма, ИБС, атеросклероз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с болезнями пародонта [3,6,9,44]. В настоящее время активно изучаются предикторы прогрессирующего течения заболевания и факторы, определяющие выбор эффективных методов лечения тяжелого пародонтита при системном остеопорозе. Альвеолярная кость является одной из составляющих в комплексе тканей пародонта. При заболеваниях пародонта происходит резкая убыль и разрушение костной ткани челюстей, что приводит к потере здоровых зубов. Высокая распространенность дефицита витамина D и воспалительных заболеваний пародонта наводит на мысль о возможном влиянии статуса обеспеченности этим витамином на развитие заболевания.

Настоящий обзор обсуждает известные данные о классической роли витамина D в костном метаболизме, а также современные взгляды на его внескелетные эффекты. Акцент сделан на роли витамина D в иммунном ответе организма, имеющим значение в развитии многих заболеваний, и на возможном влиянии обеспеченности витамином D на развитие воспалительных заболеваний пародонта, которые тесно связаны в свою очередь с нарушениями костного метаболизма и остеопорозом, а также противовоспалительным ответом организма.

Метаболизм витамина D. Витамин D существует в двух структурно различных формах: эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃). Эргокальциферол (витамин D₂) образуется из провитамина растительного происхождения – эргостерола, который поступает в организм человека с продуктами питания в основном в виде морепродуктов (наибольшее его количество содержится в жирных сортах рыбы). Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется в коже человека под воздействием ультрафиолета из 7-дегидрохолестерина. Обе эти формы витамина являются биологически неактивными [15]. Из всего пула, получаемого человеком из разных источников витамина D, на долю витамина D₂ приходится всего около 20%.

Для образования активных форм витамина D необходимы 2 этапа гидроксирования, которые происходят сначала в печени, а затем в почках (рис. 1). Витамин D₃ гидроксится в 25-ой позиции печеночной витаминоксигеназы (CYP27A1) и витамин D 25-гидроксизацией (CYP2R1), чтобы произвести 25(OH) витамин D₃, максимальную в циркуляции форму витамина D [21,52,55]. 25(OH) витамин D в последующем гидроксится в 1 α -позиции 1 α -гидроксигеназой (CYP27B1) в почках. В результате второй реакции образуется активный метаболит витамина D – 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂ витамин D₃) или кальцитриол [37]. В то время как печеночное производство 25(OH) витамина D только частично находится под влиянием сывороточного витамина D [30], почечный синтез биологически активных гормонов строго контролируется эндокринной чувствительной осью [58]. Кроме почек

CYP27B1 осуществляет процесс гидроксирования витамина D и в экстракренальных тканях, таких как кожа и моноцитарные клетки. Активность данного фермента в почках находится под контролем паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов (FGF-23), а также зависит от уровня кальция и фосфора крови. Однако в экстракренальных тканях регуляция осуществляется посредством цитокинов [36]. Катаболизм витамина осуществляется с помощью митохондриальной 25(OH) витамин D 24-гидроксигеназы (CYP24A1), в результате этого процесса образуется кальцитроевая кислота [48]. CYP24A1 осуществляет своё действие в почках и во всех органах-мишенях.

Интересно, что хотя 25(OH) витамин D является биологически неактивным и обладает низким сродством к рецептору витамина D (VDR), эта форма витамина, так же как и 1 α ,25(OH)₂ витамин D, отвечает и за токсические проявления тоже [23]. Так, в исследовании, выполненном в 2011 году Deluca и соавт. на мышах, было показано, что в то время как при нормальных сывороточных концентрациях 25(OH) витамин D является биологически неактивным, то на уровне 400 нг/мл метаболит становится транскрипционно активным. Таким образом, биологическая активность 25(OH) витамина D в высоких концентрациях подобна 1 α , 25(OH)₂ витамину D [51].

25(OH) витамин D является основной циркулирующей формой витамина D и обладает очень высоким сродством к витамину D-связывающему белку (VDBP), значимо большим, чем 1 α ,25(OH)₂ витамин D. Исследования на животных моделях установили, что связывание 25(OH) витамина D с VDBP, обеспечивает более длительную циркуляцию неактивной формы витамина в кровеносном русле и даёт возможность постепенного высвобождения 25(OH) витамина D [20]. Кроме того, экспериментальные исследования на мышах позволили учёным сделать выводы, что VDBP облегчает доставку активированного витамина D в ткани-мишени [43], и связанные комплексы служат в качестве циркулирующего хранилища витамина D и способствуют динамичному регулированию его эффектов.

Витамин D и костный метаболизм. Давно известна и хорошо изучена роль витамина D в обмене кальция и процессах формирования кости. Витамин D оказывает влияние на костный метаболизм 2 путями. Первый путь – влияние на всасывание и экскрецию кальция, второй – воздействие на дифференцировку остеокластов и остеобластов. Образовавшиеся активные метаболиты 1,25(OH)₂ витамин D₃ и 1,25(OH)₂ витамин D₂ связываются с рецептором витамина D (VDR), который присутствует в органах-мишенях кальциевого гомеостаза, таких как кишечник, кости, почки и паращитовидные железы [29]. В кишечнике витамин D стимулирует экспрессию фактора TRPV6, который отвечает за абсорбцию кальция и соответственно поддерживает уровень кальция в крови [18]. В почках лиганд – активированный рецептор VDR индуцирует экспрессию гена TRPV5, который отвечает за почечное всасывание кальция [31]. Витамин D уменьшает транскрипцию C-1 гена гидроксигеназы почек, снижая при этом экскрецию кальция почками.

Активный метаболит витамина D также оказывает влияние непосредственно на костную ткань. Активная форма 1,25(OH)₂ витамин D₃ увеличивает экспрессию RANK-лиганда (RANKL). Соединение RANKL и RANK на поверхности остеобластов приводит к дифференцировке клеток-предшественниц макрофагально-моноцитарного роста в остеобласты, увеличивая при этом образование макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ). Путем этого механизма витамин D также усиливает процессы остеокластогенеза. Соединяясь с рецептором VDR, активная форма 1,25(OH)₂ витамин D₃ подавляет экспрессию остеопротегерина (OPG), растворимого рецептора, который конкурентно связывает RANKL и предотвращает обра-

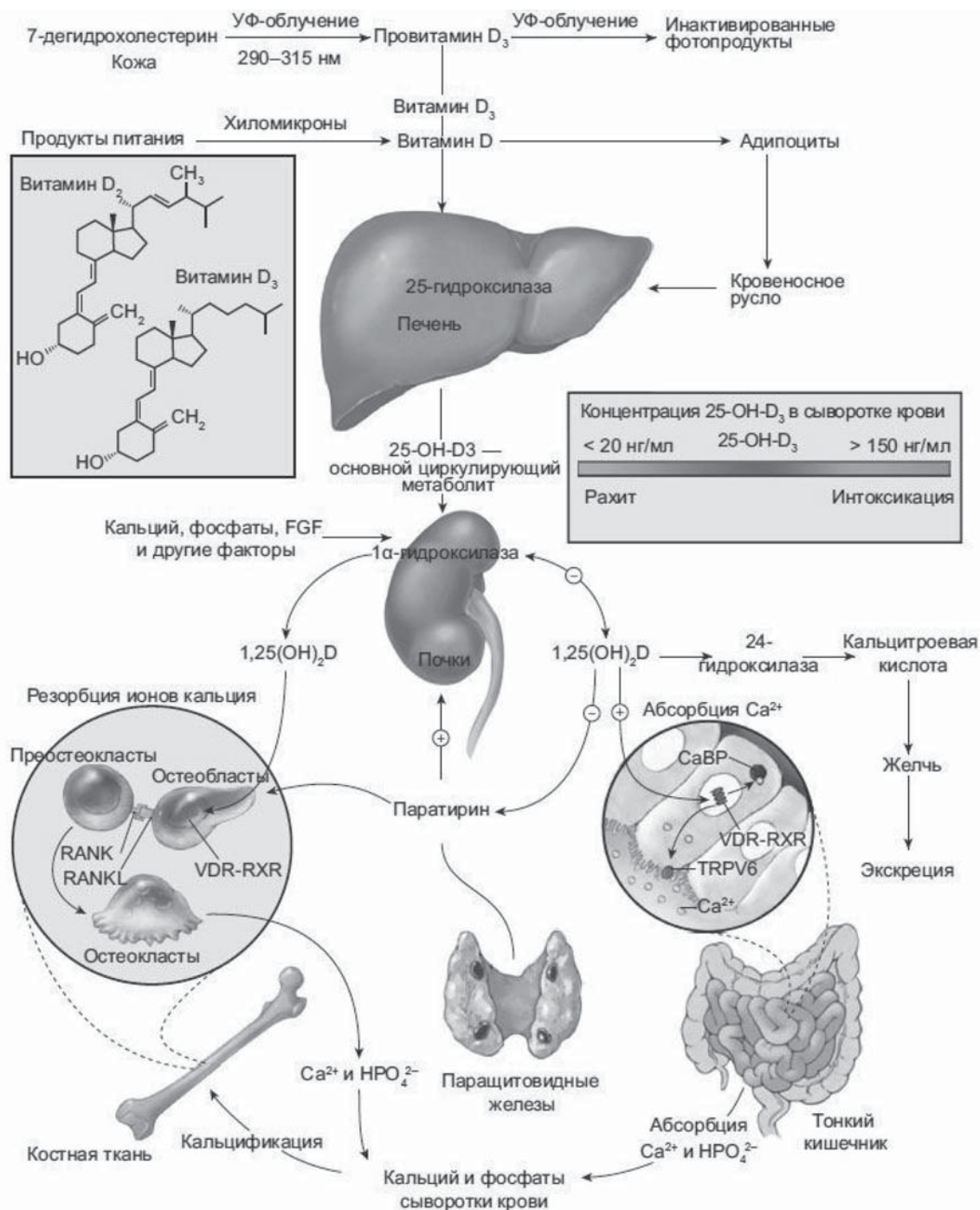


Рис. 1. Метаболизм витамина D [1].

зование комплекса RANK- RANKL, активируя процесс резорбции кости.

Влияние витамина D на костный метаболизм является доказанным и неоспоримым фактом. Однако в последние годы в литературе активно обсуждаются и публикуются данные исследований, подтверждающих наличие внескелетных эффектов витамина D.

Внескелетное действие витамина D. Недавно были получены данные о том, что рецепторы VDR имеются во многих органах и тканях, в том числе не вовлечённых в метаболизм кальция, например, они обнаружены в клетках головного мозга, Т- и В- лимфоцитах, сердце, эндотелии сосудов и в волосных луковицах. Последние годы витамин D назван гормоном, его активные метаболиты осуществляют аутокринную, интракринную и паракринную функции контроля пролиферации и дифференцировки клеток и влияют на транскрипцию более чем 200 генов.

Проведённые в последние годы многочисленные исследования показали влияние витамина D на продолжительность жизни, развитие сердечно-сосудистых заболеваний, опухолей различных локализаций, СД, аутоиммунных заболеваний. Так результаты крупного 11-летнего исследования выживаемости (4751 участник), выполненного в Тромсе (Северная Норвегия) свидетельствовали о том, что у тех, кто имел низкий уровень 25(OH) витамина D, смертность была выше в сравнении с теми, у кого этот уровень был более высокий. Похожие результаты были получены во Фремингемском исследовании, проводимом в течение более 5-ти лет и включившем 1739 участников. Уровень 25(OH) витамина D <10 нг/мл соответствовал относительному риску возникновения кардиоваскулярных событий – 1,8 относительно тех, у кого уровень витамина D был >15 нг/мл [64].

Еще одно ретроспективное исследование было выполнено в отделении интенсивной терапии внутривенно-

родской больницы общего профиля (Misu) в период с октября 2009 года по февраль 2010 года, которое включило данные об уровне витамина D (25(OH) витамин D) у 437 пациентов с оценкой госпитальной летальности в данной выборке. Оказалось, что дефицит витамина был у 340 человек (0 до 19,9 нг/дл) – 77,8%, недостаточность (от 20 до 29,9 нг/дл) имела место у 74 человек – 16,9%, а нормальные значения (≥ 30 нг/дл) были только у 23 (5,3%) обследованных. Госпитальная летальность была статистически значимо выше у пациентов имевших дефицит витамина D ($p=0,01$).

Взаимосвязь витамина D и риска кардиоваскулярных заболеваний ассоциирована с липидснижающим эффектом витамина D. Это заключение обосновано в нескольких поперечных исследованиях, которые продемонстрировали, что высокий уровень 25(OH) витамина D напрямую связан с благоприятным липидным профилем. Однако есть и другие результаты: Ponda и соавт., проанализировав более 4 млн результатов лабораторных тестов у лиц с дислипидемией, получили данные, что, несмотря на то, что после месяца лечения витамином D у пациентов было умеренное повышение 25(OH) витамина D, не было значительного снижения значений общего ХС, ЛПНП и ТГ [47].

Витамин D и злокачественные новообразования. Лиганды рецептора VDR индуцируют экспрессию ингибиторов циклин-зависимой киназы (p21 и p27), которые, в свою очередь, могут способствовать прекращению G1 клеточного цикла малигнизации клеток. Эпидемиологические исследования продемонстрировали обратную взаимосвязь между смертностью, вследствие рака простаты, молочной железы, ободочной кишки и длительностью пребывания на солнце [22]. Кроме того, было отмечено, что при раке ротоглотки низкий уровень витамина D3 коррелирует с увеличением частоты случаев рака, что дало основания предположить возможную противораковую активность 1,25(OH)₂ витамина D3 [22]. Экспериментальные исследования также сделали заключение о том, что лечение 1,25(OH)₂ витамином D3 или 1 α -гидроксивитамин D3, который быстро метаболизируется до формы 1,25(OH)₂ витамин D3, продлевают выживаемость мышей с лейкемией.

Витамин D и противовоспалительный ответ. Исследования последних лет убедительно доказали, что витамин D является мощным иммуномодулятором в связи с его противовоспалительным действием. Установлено, что активная форма 1,25(OH)₂ витамин D3, подавляет антиген-индуцированную пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, в частности интерлейкина-2 и интерферона- γ посредством известного стимулятора макрофагов CYP27B1 [57]. Кроме этого, существуют убедительные данные, что биологически активная форма витамина D – 1,25(OH)₂ витамин D3 стимулирует моноциты и макрофаги к секреции пептидов с мощным антибиотическим эффектом, таких как α - и β -дефензины и кателицидин [15].

Еще 25 лет назад при изучении факторов, влияющих на распространение микобактерий туберкулеза, было установлено, что активный 1,25(OH)₂ витамин D в макрофагах усиливает выработку цитокинов (интерферона- γ) и уменьшает распространение микобактерий туберкулеза [49]. В 2006 году были проведены исследования, показавшие, что витамин D действует путем модуляции экспрессии генов в ответ на микобактерии туберкулеза, индуцируя выработку моноцитами кателицидина [41].

Другие, выполненные в последние годы исследования, показали, что витамин D снижает риск развития как бактериальных, так и вирусных инфекций [27]. Витамин D может снизить риск заболеть гриппом [63], а также и другими острыми респираторными инфекциями [50].

Витамин D и сахарный диабет 2 типа. В ряде исследований у пациентов со 2 типом СД, а также с риском развития данного заболевания, были обнаружены

повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как циркулирующий TNF- α и β , интерлейкин-6 и С-реактивный белок. Эти данные дают основания предполагать, что витамин D также может быть вовлечен в патогенез СД 2 типа. Большое число наблюдательных исследований свидетельствуют о роли витамина D в профилактике и достижении оптимального гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа. Исследование NHANES III, в которое было включено население США, доказало высокую распространенность СД 2 типа среди не испаноязычных черных и американцев мексиканского происхождения по сравнению с не испаноязычными белыми лицами [53]. Эти данные были частично увязаны авторами с более высокой средней концентрацией 25 (OH) витамина D у не испаноязычных белых по сравнению с американцами мексиканского происхождения и не испаноязычными черными лицами (31,8 нг/мл против 26,4 и 19,6 нг/мл, соответственно, $p<0,0001$). После анализа данных уровня 25 (OH) витамина D, предобеденного уровня глюкозы и инсулина в исследовании NHANES III, был сделан вывод, что уровень витамина D был обратно пропорционально связан с риском развития диабета, независимо от этнической принадлежности. Интересно отметить факт, что уровень витамина D был значительно меньше у взрослых старше 40 лет по сравнению с 20-39-летними участниками исследования и имел обратно пропорциональную связь с ИМТ и прямую связь с физической активностью. Существуют исследования, выполненные с участием пациентов с СД 2 типа, которые продемонстрировали отсутствие полезных эффектов, связанных с витамином D. Так, было выполнено исследование с участием более 5000 человек в возрасте 70 лет и старше, у которых были переломы на фоне остеопороза с целью установить выявление нового диагноза СД или начало приема противодиабетических препаратов или увеличение их дозы [17]. Было установлено, что новый диагноз СД поставлен в 2,5 и 2,2%, соответственно (отношение шансов [ОШ]: 1,11, 95% ДИ: 0,77-1,62 ($p=0,57$), у субъектов, рандомизированных на витамин D и плацебо. Кроме того, в группах, рандомизированных на витамин D и плацебо, процент пациентов, которые начали лечение, чтобы управлять болезнью составил 1,5 и 1,6% (ОШ 0,97; 95% ДИ: 0,62-1,54, $p=0,91$). Авторами этой работы был сделан вывод, о том, что лечение витамином D не влияет на частоту возникновения новых случаев СД 2 типа и не отдалает время начала медикаментозной терапии с целью компенсации заболевания.

Витамин D и аутоиммунные заболевания. Последние годы активно изучается иммуномодулирующий эффект витамина D, который может оказывать влияние на сокращение случаев возникновения таких аутоиммунных заболеваний, как рассеянный склероз, СД 1 типа, ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и воспалительные заболевания кишечника.

В β -клетках островков поджелудочной железы также были обнаружены рецепторы VDR, что позволило предполагать влияние витамина D на секрецию инсулина. Изучение возможного положительного влияния витамина D на развитие патогенеза СД 1 типа основывалось на аутоиммунной концепции. В исследовании на животной модели раннего СД 1 типа назначение исследуемым аналога 1,25(OH)₂ витамина D3 способствовало снижению производства интерлейкина-2 и интерферона- γ и степени инфильтрации поджелудочной железы Th1 клетками, при этом останавливался процесс индуцированного инсулита, и замедлялось прогрессирование заболевания. Многочисленные эпидемиологические исследования подтвердили обратную связь между заболеваемостью СД 1-го типа и концентрацией витамина D в сыворотке крови. Одно из самых крупных и недавно опубликованных исследований анализировало взаимосвязь между воздействием УФО и темпами заболеваемости СД 1 типа среди детей в 51

регионах мира. Было показано, что примерно 25% региональных различий в заболеваемости можно было объяснить широтой проживания. Независимо от региона мира стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости приближался к нулю, чем ближе страна располагалась к экватору. В дополнение были опубликованы данные, что использование добавки витамина D во время третьего триместра беременности, в перинатальном периоде и на первом году жизни ребенка обеспечивает существенный защитный эффект против развития детского диабета [61].

В исследовании, проведенном S. Kivity и соавт. в 2011 году, была продемонстрирована ассоциативная связь аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото) с недостаточной концентрацией в сыворотке 25 (ОН) витамина D. Так 79% пациентов, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, имели уровень данного витамина менее 25 нмоль/л (10 нг/л) в сравнении с контрольной группой – 52% ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что витамин D участвует в патогенезе развития аутоиммунного тиреоидита [38].

Витамин D и воспалительные заболевания пародонта. Последнее десятилетие внимание зарубежных учёных привлекает вопрос влияния витамина D на здоровье пародонта. Данные, полученные в ходе исследований, свидетельствуют о том, что витамин D может быть полезен в лечении пародонтита, не только потому, что он имеет прямое воздействие на костный метаболизм, но и потому, что может иметь антибиотический эффект на периодонтальные агенты и препятствовать выработке медиаторов воспаления, которые способствуют деструкции пародонта.

Так M. Nishida и соавт. в 2010 году сообщили о результатах перекрестного исследования лиц с заболеваниями пародонта, которое показало, что у участников, принимавших витамин D и кальций, показатели здоровья десен были лучше по сравнению с пациентами, не получавшими таких добавок. M. Nishida и соавт. в 2011 году продолжили наблюдение за участниками исследования, с целью определить сохраняются ли такие различия в течение одного года. Были обследованы 46 человек: женщины в постменопаузе (≥ 5 лет с момента последней менструации) и мужчины в возрасте от 50 до 80 с умеренной и тяжелой хронической болезнью пародонта. Участники были разделены на 2 группы: одна группа, в которой испытуемые принимали витамин D (≥ 400 международных единиц/день) и кальций (≥ 1000 мг/день) более 18 месяцев и другая группа, в которой испытуемые не принимали ни витамин D, ни кальций и имели рацион питания с низким содержанием кальция и витамина D. В ходе исследования наблюдалось значительное или пограничное улучшение клинических показателей (степени кровотечения при зондировании и воспаления) у участников, принимавших витамин D и кальций, по сравнению с теми, кто не принимал эти добавки [46].

X. Zhou и соавт. в 2012 году провели исследование случай-контроль, в которое включили 193 пациента с ХОБЛ и сформировали группу контроля из 181 человека без ХОБЛ. В ходе исследования оценили состояние пародонта и функцию лёгких, а в сыворотке крови был измерен уровень 25 (ОН) витамин D. Средний уровень 25 (ОН) витамин D был значительно ниже в группе ХОБЛ, чем в контроле (32,1 против 35,8 нмоль/л, $p=0,002$). Уровень 25 (ОН) витамина D крови положительно коррелировал с функцией легких у некурящих. После поправки на возраст, пол, индекс массы тела, сезон года и курение, оказалось, что индексы пародонта были значительно ассоциированы с сывороточной концентрацией 25 (ОН) витамина D (оценивали число оставшихся зубов; глубину зондирования, кровотечение, индекс PLI и альвеолярной потери костной массы в группе ХОБЛ). Низкий уровень 25 (ОН) витамина D в крови коррелировал с повышенным риском развития ХОБЛ среди бывших курильщиков (ОШ=4,11, 95% ДИ

1,47-11,5, $p=0,007$). Авторами был сделан вывод, что низкий уровень 25 (ОН) витамина D в крови был значительно связан с плохим здоровьем десен и повышенным риском развития ХОБЛ [65].

F.R. Teles и соавт. в 2012 году обследовали 56 пациентов с хроническим периодонтитом с определением сывороточных уровней интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α , адипонектина, лептина, резистина, и витамина D и выполнили оценку состояния пародонта при определении таких показателей, как зубной налет, кровоточивость при зондировании, нагноение, глубина зондирования в исходном состоянии и через 6 месяцев после терапии. Были получены положительные корреляции между уровнями адипонектина и витамина D, а также между IL-6 и лептином, отрицательные корреляции были между IL-6 и витамином D и лептином и витамином D, но не было корреляций между уровнями исследованных в крови показателей с клиническими и микробными параметрами пародонта. Периодонтальная терапия улучшила клинические и микробиологические параметры, но не повлияла на уровень IL-6, фактора некроза опухоли- α , адипонектина, лептина, резистина [60].

В недавно опубликованном в 2011 году продольном исследовании Garsia и соавт. сообщили, что добавки кальция и витамина D могут снизить тяжесть заболевания пародонта при применении в дозах выше, чем 800-1000 МЕ ежедневно, и поддержали необходимость тестирования потенциала положительной роли витамина D при заболеваниях пародонта в рандомизированных клинических испытаниях [26].

Совсем недавно было проведено исследование, в ходе которого Dietrich и соавт. была оценена связь между уровнем 25 (ОН) витамина D в крови и воспалением десен в большой выборке населения США, являющихся участниками третьего Национального исследования экспертизы здоровья и питания (NHANES III 1988-1994 гг.). В исследование были включены 6700 субъектов (2448 мужчин и 4252 женщин) в возрасте от 13 до 90 лет. Всем участникам был определён сывороточный уровень 25 (ОН) витамина D в октябре. Была обнаружена сильная отрицательная корреляция между уровнем 25 (ОН) витамина D и распространенностью кровотечений при зондировании. Увеличение в сыворотке крови концентрации 25 (ОН) витамин D до 30 нг/мл было связано с уменьшением шансов для кровотечений на 10% (95% ДИ: 5%, 14%). Ассоциация оказалась линейной в течение всего 25 (ОН) витамин D диапазона [24].

K.A. Boggess и соавт. в 2011 году инициировали исследование случай-контроль (117 – случаи и 118 – контроль). Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между статусом витамина D у беременных и заболеваниями пародонта. Случаи включали беременных женщин с клиническими проявлениями заболеваний пародонта от умеренной до тяжелой степени; группу контроля представляли беременные женщины, у которых не было признаков воспалительных заболеваний пародонта. Данные были собраны между 14 и 26 неделями беременности. В группе беременных с заболеваниями пародонта уровень 25 (ОН) витамин D был ниже, чем в контрольной (59 против 100 нмоль/л, $p<0,001$). Скорректированное ОШ для умеренных и тяжелых заболеваний пародонта у женщин с недостаточностью витамина D составил 2,1 (95% ДИ: 0,99-4,5). Авторами был сделан вывод, что недостаточность витамина D связана с материнской заболеваемостью воспалительными заболеваниями пародонта во время беременности [19].

Целью исследования S. Jabbag и соавт. в 2010 году было изучение взаимосвязи между заболеваниями пародонта и плазменным уровнем цитокинов, витамина D и минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузе с наличием и без остеопороза. База данных включала сведения о здоровье у 185 женщин в постменопаузе с остеопорозом и 185 – без данного заболевания и соответствующих по возрасту. У всех участников были определены уровни в крови остеопротегерина,

RANKL, 25 (ОН) витамина D, а также биохимические маркеры костного обмена (сывороточный С-концевой телопептид), выполнена антропометрия и измерена минеральная плотность костной ткани. В ходе исследования установили, что значительно более высокая доля женщин с остеопорозом имела активные воспалительные заболевания пародонта или заболевания пародонта у них были в прошлом относительно контрольной группы (87,6 против 37,8%, $p < 0,001$). Плазменный уровень 25(ОН) витамин D был значительно ниже ($p < 0,001$), а RANKL и OPG значительно выше у женщин с остеопорозом, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). RANKL, остеопротегерин были значительно выше у женщин с активными заболеваниями пародонта, чем без них ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что заболевания пародонта чаще встречаются у женщин с остеопорозом и связаны с низким уровнем витамина D и более высокими концентрациями RANKL и остеопротегерина [35].

K.N. Liu и соавт. провели обследование 34-х пациентов с агрессивной формой пародонтита и 29 здоровых людей. Были получены результаты, что уровень 25(ОН) витамин D был значительно выше у пациентов с агрессивной формой пародонтита, чем у здоровых людей (8,65 мкг/л против 3,10 мкг/л, $p < 0,01$). Уровень остеокальцина был также значительно выше у пациентов с агрессивной формой пародонтита, чем у здоровых лиц (1,0 мкг/л против 0,8 мкг/л, $p = 0,028$). Корреляция между уровнями в плазме 25(ОН) витамин D и остеокальцина не были обнаружены у пациентов с агрессивной формой пародонтита ($r = 0,271$, $p = 0,12$) и у здоровых людей ($r = 0,356$, $p = 0,58$). Авторами был сделан вывод, что плазматические уровни 25(ОН) витамин D3 и остеокальцина не коррелируют, но могут зависеть от наличия агрессивной формы пародонтита [40].

Е.А. Krall и соавт. в 2007 году выполнили исследование для оценки потери зубов среди 145 здоровых лиц в возрасте 65 лет и старше, которые были включены в 3-летнее рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование о влиянии добавок кальция и витамина D на потерю костной массы бедра и 2-летнее наблюдательное исследование после прекращения приёма пищевых добавок. Зубы были подсчитаны на 18 месяце и через 5

лет с оценкой наличия кариеса, гигиены полости рта и заболеваний пародонта. В исследовании 11 (13%) из 82 субъектов, получавших добавки кальция и витамина D и 17 (27%) из 63 принимавших плацебо потеряли один или несколько зубов (OR=0,4, 95% ДИ: от 0,2 до 0,9). Во время 2-летнего периода наблюдения 31 из 77 (40%) субъектов с общим потреблением кальция не менее 1000 мг в день потеряли один или несколько зубов по сравнению с 40 из 68 (59%) субъектов, которые потребляли меньше (ОШ=0,5, 95% ДИ: от 0,2 до 0,9). Авторы считают, что полученные результаты подтверждают, что потребление достаточного количества кальция и витамина D, направленные на предотвращение остеопороза, оказывают благотворное влияние на здоровье зубов [39].

Таким образом, результаты выполненных зарубежными учёными исследований показали сильную взаимосвязь между здоровьем пародонта и потреблением витамина D и кальция. Витамин D участвует в гомеостазе кальция и, следовательно, в формировании кости, в том числе и альвеолярной. Авторами многих исследований было показано, что пищевые добавки с кальцием и витамином D могут улучшать здоровье пародонта, увеличивать минеральную плотность костной ткани челюсти и препятствовать резорбции альвеолярной кости. Кроме того, доказанное противовоспалительное действие витамина D может играть защитную роль от пародонтогенных штаммов микроорганизмов.

Можно заключить, что недавно возросший интерес к витамину D и множество исследований последних лет продемонстрировали высокую распространённость дефицита витамина D во всех регионах земного шара, убедительно доказали значение и необходимость витамина D для здоровья человека и продемонстрировали многообразие его эффектов. На сегодняшний день результаты многочисленных исследований убеждают нас в большом значении витамина D как модулятора иммунного ответа организма, который обеспечивает адекватную защиту от факторов, инициирующих патогенез заболеваний человека, и, следовательно, способствует первичной профилактике многих из них, в том числе и воспалительных заболеваний пародонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов // Здоровье ребенка. – 2012. – №1. – С.14-19.
2. Баженова Ю.В., Меньшикова Л.В., Пустозеров В.Г. Частота остеопоротических переломов позвонков у лиц старших возрастных групп в популяции Иркутска // Современные проблемы ревматологии. – 2007. – Вып. 3. – С.107-109.
3. Гончарук Л.В., Косенко К.Н., Гончарук С.Ф. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии // Современная стоматология. – 2011. – №1. – С.37-40.
4. Кузьмина Э.М. Распространённость и интенсивность кариеса зубов у детей // Клиническая стоматология. – 1998. – №1. – С.36-38.
5. Максикова Т.М., Меньшиков А.М., Меньшикова Л.В. Динамическое исследование минеральной плотности костной ткани у подростков // Современные проблемы ревматологии. – 2007. – Вып. 3. – С.93-95.
6. Мамаева Е.В., Модина Т.Н. Клиника, диагностика патологии тканей пародонта и особенности функционального состояния организма с учетом их взаимовлияния у детей в подростковом периоде (обзор литературы) // Пародонтология. – 2006. – Т. 41. №4. – С.6-11.
7. Меньшикова Л.В., Баженова Ю.В., Пустозеров В.Г. Распространённость остеопоротических переломов позвоночника у лиц старших возрастных групп в популяции города Иркутска // Современные проблемы ревматологии. – 2012. – Вып. 4. – С.188-194.
8. Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В. Летальность при переломах шейки бедра в старшей возрастной группе жителей Кемерово как обоснование необходимости медикаментозной профилактики остеопороза // Современная ревматология. – 2011. – №1. – С.39-46.
9. Скиба А.В., Вит В.В., Косенко К.Н. Патоморфологические изменения слизистой оболочки полости рта при экспериментальном сахарном диабете и их коррекция // Вестник стоматологии. – 2005. – №3. – С.11-14.
10. Стоматологическая заболеваемость населения России / Под ред. Э.М. Кузьминой. – М.: Инфорэлектро, 1999. – 228 с.
11. Торопцова Н.В. Остеопороз: взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная ревматология. – 2009. – №3. – С.68-72.
12. Торопцова Н.В. Роль витамина D в эффективности антирезорбтивной терапии // Современная ревматология. – 2009. – №2. – С.78-81.
13. Ушницкий И.Д., Зеновский В.П., Вилова Т.В. Стоматологические заболевания и их профилактика у жителей Севера. – М.: Наука, 2008. – 172 с.
14. Юшманова Т.Н., Образцов Ю.Л. Стоматологическое здоровье населения Европейского Севера России. – Архангельск, 2001. – 233 с.
15. Adams J.S., Ren S., Liu P.T., et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses // Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182. – P.4289-4295.
16. Armas L.A., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P.5387-5391.
17. Avenell A., Cook J.A., MacLennan G.S., McPherson G.C. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people // Age Ageing. – 2009. – Vol. 38. – P.606-609.
18. Bianco S.D.C., Peng J.-B., Takanaga H., et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene // J Bone Miner Res. – 2007. – Vol. 22. – P.274-285.

19. Boggess K.A., Espinola J.A., Moss K., et al. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women // *J Periodontol Res.* – 2011. – Vol. 46. №1. – P.97-104.
20. Chen T.C., Persons K., Uskokovic M.R., et al. An evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogues on the proliferation and differentiation of cultured human keratinocytes, calcium metabolism and the differentiation of human HL-60 cells // *J. Nutr. Biochem.* – 1993. – Vol. 4. – P.49-57.
21. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 711-7715.
22. Colli J.L., Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels // *Urol. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P.184-194.
23. Deluca H.F., Prah J.M., Plum L.A. 1,25-dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2011. – Vol. 505. – P. 226-230.
24. Dietrich T., Joshipura K.J., Dawson-Hughes B., Bischoff-Ferrari H.A. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population // *Am J Clin Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P.108-113.
25. Dixon D., Hildebolt C.F., Miley D.D., et al. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal-disease maintenance programs // *J Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. №9. – P.1433-1439.
26. Garcia M., Hildebolt C., Miley D., et al. One-year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P.25-32.
27. Gombart A.F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection // *Future Microbiol.* – 2009. – Vol. 4. – P.1151-1165.
28. Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2004. – Vol. 158. – P.531-537.
29. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed // *J Bone Miner Res.* – 1998. – Vol. 13. – P.325-349.
30. Heaney R.P., Armas L.A.G., Shary J.R., et al. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P.1738-1742.
31. Hoenderop J.G.J., van Leeuwen J.P.T.M., van der Eerden B.C.J., et al. Renal Ca2+ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5 // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P.1906-1914.
32. Holick M.F. Vitamin D Deficiency // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P.266-281.
33. Holick M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health Mayo // *Clin Proc. March.* – 2006. – Vol. 81. №3. – P.353-373.
34. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N., et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P.3215-3224.
35. Jabbar S., Drury J., Fordham J., et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 42. №1. – P.37-40.
36. Janssens W., Bouillon R., Claes B., et al. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis - A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P.843-850.
37. Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // *Physiol Rev.* – 1998. – Vol. 78. – P.1193-1231.
38. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapli M., et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease // *Cell & Mol. Immun.* – 2011. – Vol. 8. – P.243-247.
39. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I., et al. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // *Am J Med.* – 2001. – Vol. 111. №6. – P.452-456.
40. Liu K.N., Meng H.X., Tang X.L., et al. Correlation analysis between plasma levels of 25-hydroxy vitamin D3 and osteocalcin in patients with aggressive periodontitis // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2009. – Vol. 41. №1. – P.49-51.
41. Liu P.T., Stenger S., Li H., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P.1770-1773.
42. McGrath J.J., Kimlin M., Saha S., et al. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland // *Medical Journal of Australia.* – 2001. – Vol. 174. – P.150-151.
43. McLeod J.F., Cooke N.E. The vitamin D-binding protein, α-fetoprotein, albumin multigene family: detection of transcripts in multiple tissues // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264. – P.21760-21769.
44. Mercado F.B. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72. – P.779-787.
45. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E., et al. 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. – Vol. 76. №1. – P.187-192.
46. Nishida M., Grossi S.G., Dunford R.G., et al. Calcium and the risk for periodontal disease // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. №2. – P.195-200.
47. Ponda M.P., Huang X., Odeh M.A., et al. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. №3. – P.270-277.
48. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D // *Trends in Biochemical Sciences.* – 2004. – Vol. 29. – P.664-673.
49. Rook G.A., Steele J., Fraher L., et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes // *Immunology.* – 1986. – Vol. 57. – P.159-163.
50. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., et al. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5:e11088.
51. Sadafi F.F., Thornton P., Magiera H., et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P.239-251.
52. Sawada N., Sakaki T., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 273. – P.977-984.
53. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabet. Care.* – 2004. – Vol. 27. – P.2813-2818.
54. Sedrani S.H. Low 25-Hydroxy vitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region // *Ann Nutr Metab.* – 1984. – Vol. 28. – P.181-185.
55. Shinkyo R., Sakaki T., Kamakura M., et al. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 324. – P.451-457.
56. Sullivan S.S., Rosen C.J., Halteman W.A., et al. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency // *Journal of the American Dietetic Association.* – 2005. – Vol. 105. – P.971-974.
57. Takeuchi A., Reddy G.S., Kobayashi T., et al. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1α,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects // *J Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P.209-218.
58. Tanaka Y., DeLuca H.F. Rat renal 25-hydroxyvitamin D3 1- and 24-hydroxylases: their in vivo regulation // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246. – P.168-173.
59. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults // *Am J Med.* – 2002. – Vol. 112. – P.659-662.
60. Teles F.R., Teles R.P., Martin L., et al. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor-α, adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis // *J Periodontol.* – 2012. – Vol. 83. №9. – P.1095-1103.
61. The EURODIAB substudy 2 study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P.51-54.
62. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren // *Am J Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P.1255-1260.
63. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2004. – Vol. 89-90. №1-5. – P.575-579.
64. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P.503-511.
65. Zhou X., Han J., Song Y., et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health and chronic obstructive pulmonary disease // *J Periodontol.* – 2012. – Vol. 83. №9. – P.1183-1191.

REFERENCES

1. Abaturon A.U., Zavgorodnyaya N.Y. Vitamin-D-dependent production of antimicrobial peptides // *Zdorov'e rebenka*. – 2012. – №1. – P.14-19. (in Russian).
2. Bazhenov J.V., Menshikov L.V., Pustozarov V.G. The frequency of osteoporotic fractures in older age groups in the population of Irkutsk // *Sovremennye problemy revmatologii*. – 2007. – Vol. 3. – P.107-109. (in Russian).
3. Goncharuk L.V., Kosenko K.N., Goncharuk S.F. The relationship of inflammatory periodontal diseases and somatic pathology // *Sovremennaya stomatologiya*. – 2011. – №1. – P.37-40. (in Russian).
4. Kuzmina E.M. Prevalence and intensity of dental caries in children // *Klinicheskaya stomatologiya*. – 1998. – №1. – P.36-38. (in Russian).
5. Maksikova T.M., Menshikov A.M., Menshikova L.V. Dynamic study of bone mineral density of adolescents // *Sovremennye problemy revmatologii*. – 2007. – Vol. 3. – P.93-95. (in Russian).
6. Mamaeva E.V., Modina T.N. Clinic, diagnostics of pathology of parodont and features of the functional state of the organism with taking into account their interaction in children in adolescence (literature review) // *Parodontologiya*. – 2006. – Vol. 41. №4. – P.6-11. (in Russian).
7. Menshikov L.V., Bazhenova J.V., Pustozarov V.G. Incidence of osteoporotic fractures of the spine in patients of older age groups in the population of the city of Irkutsk. // *Sovremennye problemy revmatologii*. – 2012. – Vol. 4. – P.188-194. (in Russian).
8. Raskina T.A., Averkiyev J.V. Mortality following hip fractures in older age group Kemerovo residents as a justification of the necessity of prophylaxis of osteoporosis // *Sovremennaya revmatologiya*. – 2011. – №1. – P.39-46. (in Russian).
9. Skiba A.V., Vit V.V., Kosenko K.N. Pathomorphological changes in the mucous membranes of the oral cavity in experimental diabetes mellitus and their correction // *Vestnik revmatologii*. – 2005. – №3. – P.11-14. (in Russian).
10. Dental morbidity of the population of Russia. / Ed. E.M. Kuzmina. – Moscow: Infotelekt, 1999. – 228 p. (in Russian).
11. Toroptsova N.V. Osteoporosis: a look at the problem of diagnostics and treatment // *Sovremennaya revmatologiya*. – 2009. – №3. – P.68-72. (in Russian).
12. Toroptsova N.V. Role of vitamin D in the effectiveness of antiresorptive therapy // *Sovremennaya revmatologiya*. – 2009. – №2. – P.78-81. (in Russian).
13. Ushnitskiy I.D., Zenovskiy V.P., Vavilova T.V. Dental diseases and their prevention the residents of the North. – Moscow: Nauka, 2008. – 172 p. (in Russian).
14. Yushmanova T.N., Samples Y.L. Dental health of the population of European North of Russia. – Arkhangelsk, 2001. – 233 p. (in Russian).
15. Adams J.S., Ren S., Liu P.T., et al. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 182. – P.4289-4295.
16. Armas L.A., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P.5387-5391.
17. Avenell A., Cook J.A., MacLennan G.S., McPherson G.C. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people // *Age Ageing*. – 2009. – Vol. 38. – P.606-609.
18. Bianco S.D.C., Peng J.-B., Takanaga H., et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene // *J Bone Miner Res.* – 2007. – Vol. 22. – P.274-285.
19. Boggess K.A., Espinola J.A., Moss K., et al. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women // *J Periodontol Res.* – 2011. – Vol. 46. №1. – P.97-104.
20. Chen T.C., Persons K., Uskokovic M.R., et al. An evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogues on the proliferation an differentiation of cultured human keratinocytes, calcium metabolism and the differentiation of human HL-60 cells // *J. Nutr. Biochem.* – 1993. – Vol. 4. – P.49-57.
21. Cheng J.B., Levine M.A., Bell N.H., et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101. – P. 711-715.
22. Colli J.L., Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels // *Urol. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P.184-194.
23. Deluca H.F., Prah J.M., Plum L.A. 1,25-dihydroxyvitamin D is not responsible for toxicity caused by vitamin D or 25-hydroxyvitamin D // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2011. – Vol. 505. – P. 226-230.
24. Dietrich T., Joshupura K.J., Dawson-Hughes B., Bischoff-Ferrari H.A. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population // *Am J Clin Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – P.108-113.
25. Dixon D., Hildebolt C.F., Miley D.D., et al. Calcium and vitamin D use among adults in periodontal-disease maintenance programs // *J Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. №9. – P.1433-1439.
26. Garcia M., Hildebolt C., Miley D., et al. One-year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P.25-32.
27. Gombart A.F. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection // *Future Microbiol.* – 2009. – Vol. 4. – P.1151-1165.
28. Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2004. – Vol. 158. – P.531-537.
29. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed // *J Bone Miner Res.* – 1998. – Vol. 13. – P.325-349.
30. Heaney R.P., Armas L.A.G., Shary J.R., et al. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87. – P.1738-1742.
31. Hoenderop J.G.J., van Leeuwen J.P.T.M., van der Eerden B.C.J., et al. Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5 // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P.1906-1914.
32. Holick M.F. Vitamin D Deficiency // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P.266-281.
33. Holick M.F. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health Mayo // *Clin Proc. March.* – 2006. – Vol. 81. №3. – P.353-373.
34. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N., et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P.3215-3224.
35. Jabbar S., Drury J., Fordham J., et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 42. №1. – P.37-40.
36. Janssens W., Bouillon R., Claes B., et al. Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis - A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P.843-850.
37. Jones G., Strugnell S.A., DeLuca H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // *Physiol Rev.* – 1998. – Vol. 78. – P.1193-1231.
38. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisapli M., et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease // *Cell & Mol. Immun.* – 2011. – Vol. 8. – P.243-247.
39. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I., et al. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // *Am J Med.* – 2001. – Vol. 111. №6. – P.452-456.
40. Liu K.N., Meng H.X., Tang X.L., et al. Correlation analysis between plasma levels of 25-hydroxy vitamin D3 and osteocalcin in patients with aggressive periodontitis // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2009. – Vol. 41. №1. – P.49-51.
41. Liu P.T., Stenger S., Li H., et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // *Science.* – 2006. – Vol. 311. – P.1770-1773.
42. McGrath J.J., Kimlin M., Saha S., et al. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland // *Medical Journal of Australia.* – 2001. – Vol. 174. – P.150-151.
43. McLeod J.F., Cooke N.E. The vitamin D-binding protein, α -fetoprotein, albumin multigene family: detection of transcripts in multiple tissues // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264. – P.21760-21769.
44. Mercado F.B. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72. – P.779-787.
45. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E., et al. 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. – Vol. 76. №1. – P.187-192.
46. Nishida M., Grossi S.G., Dunford R.G., et al. Calcium and the risk for periodontal disease // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. №2. – P.195-200.

47. Ponda M.P., Huang X., Odeh M.A., et al. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, №3. – P.270-277.
48. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2004. – Vol. 29. – P.664-673.
49. Rook G.A., Steele J., Fraher L., et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes // *Immunology*. – 1986. – Vol. 57. – P.159-163.
50. Sabetta J.R., DePetrillo P., Cipriani R.J., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5:e11088.
51. Sadafi F.F., Thornton P., Magiera H., et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P.239-251.
52. Sawada N., Sakaki T., Ohta M., Inouye K. Metabolism of vitamin D(3) by human CYP27A1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 273. – P.977-984.
53. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Diabet. Care*. – 2004. – Vol. 27. – P.2813-2818.
54. Sedrani S.H. Low 25-Hydroxy vitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region // *Ann Nutr Metab.* – 1984. – Vol. 28. – P.181-185.
55. Shinkyo R., Sakaki T., Kamakura M., et al. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 324. – P.451-457.
56. Sullivan S.S., Rosen C.J., Halteman W.A., et al. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency // *Journal of the American Dietetic Association*. – 2005. – Vol. 105. – P.971-974.
57. Takeuchi A., Reddy G.S., Kobayashi T., et al. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects // *J Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P.209-218.
58. Tanaka Y., DeLuca H.F. Rat renal 25-hydroxyvitamin D3 1- and 24-hydroxylases: their in vivo regulation // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246. – P.168-173.
59. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults // *Am J Med.* – 2002. – Vol. 112. – P.659-662.
60. Teles F.R., Teles R.P., Martin L., et al. Relationships among interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adipokines, vitamin D, and chronic periodontitis // *J Periodontol.* – 2012. – Vol. 83, №9. – P.1095-1103.
61. The EURODIAB substudy 2 study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus // *Diabetologia*. – 1999. – Vol. 42. – P.51-54.
62. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren // *Am J Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 91. – P.1255-1260.
63. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2004. – Vol. 89-90, №1-5. – P.575-579.
64. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P.503-511.
65. Zhou X., Han J., Song Y., et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D, oral health and chronic obstructive pulmonary disease // *J Periodontol.* – 2012. – Vol. 83, №9. – P.1183-1191.

Информация об авторах:

Шкерская Наталья Юрьевна – аспирант кафедры, 163000, Архангельск, Троицкий просп., 51, e-mail: shkerskaya@gmail.com; Зыкова Татьяна Алексеевна – профессор, заведующий курсом эндокринологии, тел. (8182) 632739.

Information about the author:

Shkerskaya Natalia – graduate student, 163000, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51, e-mail: shkerskaya@gmail.com; Zykov Tatiana – Professor, Head of the Course of Endocrinology, MD, PhD, tel. (8182) 632739.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ТОНКИХ Ю.Л., ЦУКАНОВ В.В., БРОННИКОВА Е.П., ШТЫГАШЕВА О.В. – 2013
УДК 616.361(571.513)

ЛИПИДЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ЛИПИДАМИ ЖЕЛЧИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У КОРЕННЫХ И ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ХАКАСИИ

Юлия Леонгардовна Тонких¹, Владислав Владимирович Цуканов¹,
Елена Петровна Бронникова¹, Ольга Владимировна Штыгашева²

(¹НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук, клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых, руководитель – д.м.н., проф. В.В. Цуканов, лаборатория планирования научных исследований и медицинской демографии, зав. – к.б.н. Е.П. Бронникова; ²Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Абакан, ректор – д.м.н., проф. О.В. Штыгашева)

Резюме. С целью изучения взаимосвязи липидов сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у жителей Хакасии одномоментным методом осуществлено клинко-эпидемиологическое обследование, в ходе которого выполнено ультразвуковое сканирование брюшной полости по 50% случайной выборке (453 европеоидов и 294 хакасов), определение общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови по 20% случайной выборке (151 пришлых и 132 коренных жителей) и общего холестерина, общих фосфолипидов и общих желчных кислот биохимическими методами в дуоденальной желчи, полученной при дуоденальном зондировании (98 европеоидов и 104 хакасов). У европеоидов при холелитиазе содержание общего холестерина в сыворотке крови было выше в сравнении с лицами с гипермоторной функцией желчного пузыря, а также регистрировалась прямая корреляция концентрации общего холестерина в сыворотке крови с его содержанием и индексом насыщения желчи как в печеночной ($r=0,49$, $p<0,02$; $r=0,42$, $p<0,05$, соответственно), так и в пузырной ($r=0,54$, $p<0,02$; $r=0,59$, $p<0,01$) порциях дуоденальной желчи. Среди хакасов подобных закономерностей