

Кыргызстандын саламаттык сактоо илимий-практикалык журналы
2022, no 1, б. 123-129

Здравоохранение Кыргызстана
научно-практический журнал
2022, № 1, с. 123-129

Health care of Kyrgyzstan
scientific and practical journal
2022, no 1, pp 123-129

УДК 616-06

Куракка байланышкан коморбид абалдарынын өнүгүшүндө D витамининин жетишсиздигинин ролу жөнүндө

А.А. Исупова, Р.В. Исупов

Б.Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия славян университети, Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. D витамининин төмөн деңгээли менен байланышкан ар кандай ооруларды изилдөө өсүп жаткан орган тарабынан колдоого алынууда. Азыр D витамининин эндокриндик, аутокриндик жана паракриндик активдүүлүгү жана адамдарда D витамининин азайышынын негизги детерминанттары жөнүндө маалыматтар бар. Витамин D жетишсиздиги коштолгон ооруларга, адамдын организмнин иштешинин бузулушуна алып келет, анын жаш курагына жараша өзүнүн өзгөчөлүктөрү бар.

Негизги сөздөр: ден соолук, тери, остеопороз, сөөк сапаты, 25(OH)D, витамин D жетишсиздиги, VDR, D витамининин эндокриндик, аутокриндик жана паракриндик функциясы, адам, иммунитет, кошумча оорулар.

О роли дефицита витамина D в развитии коморбидных состояний связанных с возрастом

А.А. Исупова, Р.В. Исупов

Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Широкий спектр заболеваний, связанных с низким уровнем витамина D, подтверждается растущим объемом исследований в этой области. В настоящее время доступны данные об эндокринной, аутокринной и паракринной активности витамина D, а также об основных детерминантах снижения уровня витамина D у людей. Дефицит витамина D приводит к коморбидности, нарушению функционирования организма человека, что имеет свои особенности в зависимости от возраста.

Ключевые слова: здоровье, кожа, остеопороз, качество костной ткани, 25(OH)D, дефицит витамина D, VDR, эндокринная, аутокринная и паракринная функция витамина D, человек, иммунитет, коморбидность.

On the role of vitamin D deficiency in the development of age-related comorbid conditions

А.А. Isupova, R.V. Isupov

B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavonic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Адрес для переписки:

Исупова Алена Анатольевна, 720000,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, д. 44
КРСУ им. Б.Н. Ельцина
Тел.: + 996 555 678926
E-mail:alena.isupova.2015@mail.ru

Contacts:

Alena Anatolyevna Isupova, 720000,
Kyrgyz Republic, Bishkek, st. Kiev, d. 44
B.N. Yeltsin KRSU
Phone: + 996 555 678926
E-mail:alena.isupova.2015@mail.ru

Для цитирования:

Исупова А.А., Исупов Р.В. О роли дефицита витамина D в развитии коморбидных состояний связанных с возрастом. Здравоохранение Кыргызстана 2022, № 1, с. 123-129.
doi.10.51350/zdravkg20223118123

Citation:

Isupova A.A., Isupov R.V. On the role of vitamin D deficiency in the development of age-related comorbid conditions. Health care of Kyrgyzstan 2022, No.1, pp. 123-129.
doi.10.51350/zdravkg20223118123

© Исупова А.А., Исупов Р.В., 2022

DOI:https://dx.doi.org/10.51350/zdravkg20223118123

Abstract. A wide variety of diseases associated with low vitamin D levels are being supported by a growing body of research. Data are now available on the endocrine, autocrine, and paracrine activities of vitamin D and on the major determinants of vitamin D decline in humans. Vitamin D deficiency leads to comorbidity, impaired functioning of the human body, which has its own characteristics depending on age.

Keywords: health, skin, osteoporosis, bone quality, 25(OH)D, vitamin D deficiency, VDR, endocrine, autocrine and paracrine function of vitamin D, human, immunity, comorbidity.

Актуальность

Витамин D в первую очередь признан за его важную роль в формировании костной ткани. В тоже время все больше доказательств указывают на его вмешательство в надлежащее функционирование почти каждой ткани в нашем организме, включая мозг, сердце, мышцы, иммунную систему и кожу. За последние десятилетия ученые собрали неопровержимые данные, свидетельствующие о том, что наблюдаемый глобальный дефицит витамина D не только оказывает негативное влияние на костную систему человека, но и способствует развитию и прогрессированию многих болезней цивилизации, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, кожных, метаболических, аутоиммунных заболеваний и рака [1]. Таким образом, низкий уровень витамина D приводит к коморбидности, что сопровождается различными патологическими состояниями в зависимости от возраста человека [2, 3]. Глобальная распространенность и бремя болезней, связанных с дефицитом витамина D среди взрослых [4,5,6,] и детей неуклонно растет [7,8].

Физиологические аспекты витамина D

По исторической случайности витамин D стал классифицироваться как «витамин» из-за того факта, что витамин обычно определяется как «основной элемент, необходимый в рационе». Парадокс с «витамином D» заключается в том, что диета сама по себе обычно бедна витамином D, за исключением трески или другого рыбьего жира или продуктов, обогащенных этим витамином [9].

Витамин D на самом деле является жирорастворимым прогормоном, обладающим эндокринной, паракринной и аутокринной функциями [10]. Эндокринные эффекты витамина D в основном связаны регулированием кальциево-фосфатный гомеостаз посредством взаимодействия с рецептором витамина D (VDR) [11].

Витамин D рецептор (VDR) и его тканевое распределение

VDR обнаружен в тканях, участвующих в регуляции гомеостаза кальция и фосфата, а именно

в кишечнике, костях, почках и паразитовидных железах [12]. Давно известно, что VDR экспрессируется во многих типах клеток, не регулирующих кальций, включая кератиноциты, кожные фибробласты, иммунные клетки, отдельные типы сердечно-сосудистых клеток и клеточные компоненты многих других тканей [13]. Известно, что мишенями витамина D являются рецепторы витамина D3 (VDR — рецептор витамина D), которые присутствуют более, чем в 38 органах и тканях организма и усиливают его плейотропный эффект [14]. В этих тканях-мишенях VDR функционируют как в клеточных ядрах, влияя на транскрипцию около 3% всего генома человека, так и в плазматических мембранах в качестве модулятора экспрессии генов и активности распространения физико-химических и биохимических процессов в тканях [15].

Синтез витамина D

Активность синтеза превитамин D находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной — от степени пигментации кожи [16]. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамином D-связывающим белком и 70% его из кровотока поступает в печень, а другая часть поступает в жировые клетки, где формируется депо витамина D [17]. Показано, что при воздействии солнечных лучей на кожу человека в одной эритемной дозе, содержание витамина D3 в крови увеличивается так же, как после приема внутрь 10000 МЕ витамина D3. Однако развитие гипervитаминоза D при длительной инсоляции не происходит благодаря блокированию поступления избытка витамина D из кожи в кровотока и трансформации его в неактивные соединения [18]. Сложный биохимический процесс сопровождается синтез витамина D. Витамин D3 (холекальциферол) образуется в мальпигиевом слое эпидермиса кожи из 7-дегидрохолестерола в результате ферментативной реакции фотолиза, зависимой от ультрафиолетового света с длиной волны 290-315 нм. [19]. Впоследствии холекальциферол гидроксилируется до 25-гидрокси-VitD (25(OH)D) или кальцидиола, главным образом в печени, под действием ферментов гидроксилазы цитохрома P450 CYP27A1 и CYP2R1. Далее 25(OH)D транспортируется в почки, где он гидроксилируется в 1-альфа-положении с

помощью 25-гидрокси-VitD-1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) с образованием 1,25-дигидроксиолекальциферола [1,25 (ОН) 2D] или кальцитриол, который является метаболически активным соединением [20]. Гидроксивитамин D-24-гидроксилаза (CYP24A1) представляет собой фермент, ответственный за многоступенчатый катаболизм как 25(ОН)D, так и 1,25(ОН)2D. Основным продуктом катаболизма 25(ОН)D с помощью CYP24A1 является 24,25-дигидроксиолекальциферол [24,25 (ОН) 2D], который менее активен, чем кальцитриол, и предположительно представляет собой метаболит, предназначенный для экскреции [21].

Костная ткань и витамин D

Влияние витамина D на костную ткань во многом зависит от возраста человека. В детстве дефицит витамина D приводит к рахиту [22], а у взрослых к остеопении, остеопорозу. Известно, что частой причиной смерти и инвалидизации являются мало травматичные переломы у лиц старше 60 лет.

Остеопения. Исторически рахит и остеопения были синонимами дефицита витамина D. Термин остеопения, буквально означает «мягкую кость», предьявляемый к характерным рентгенологическим или гистологическим документированным заболеваниям скелета, а не только к клиническим или биохимическим отклонениям [23]. Остеопения, связанная с дефицитом витамина D, развивается в три этапа с постепенным снижением уровня кальция, фосфора в сыворотке крови и формированием вторичного гиперпаратиреоза. Клинически отмечается мышечная слабость и характерная структура переломов с вовлечением ребер, лопаток, лобковых ветвей, проксимальных отделов бедра и позвонков. Целью терапии остеопении при дефиците витамина D является облегчение симптомов, ускорение заживления переломов, восстановление прочности костей, и улучшить качество жизни при коррекции биохимических отклонений [24].

Остеопороз является наиболее распространенным метаболическим заболеванием костей. Остеопороз снижает плотность костей, предрасполагает человека к переломам и влечет за собой высокие издержки для общества. Остеопороз развивается по разным причинам, одна из наиболее значимых – это дефицит витамина D [25]. В данном случае, необходимо комплексное лечение с применением высоких доз витамина D [26,27].

Аутокринная и паракринная активность витамина D

В последние десятилетия интерес исследо-

вателей был сосредоточен на аутокринной и/или паракринной активности витамина D [28]. Данные эффекты витамина D зависят от генетической транскрипции, уникальной для каждого типа клеток, экспрессирующих ядерные рецепторы витамина D (VDR). Эти потенциальные эффекты включают ингибирование пролиферации клеток, стимулирование их дифференцировки и апоптоз, которые, в свою очередь, могут играть роль в развитии ряда других состояний [29]. Аутокринная и паракринная активность витамина D лучше всего охарактеризована в тканях кожи [30] и иммунной системе [31]. Кроме того известно, что многие ткани организма экспрессируют 1- α -гидроксилазу и способны преобразовывать 25 D в 1,25 D во внепочечных компартментах [32]. Важно отметить, что у пациентов с терминальной стадией заболевания почек эндокринный механизм фактически отключен; тем не менее, аутокринный механизм может нормально функционировать, пока у пациента имеется адекватный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови [33]. По этой причине кальцитриол и его аналоги не являются адекватной заменой для удовлетворения потребностей таких пациентов в витамине D [34]. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) представляет собой гормон, вырабатываемый остеоцитами в костях, который действует на почки, регулируя метаболизм фосфатов и витамина D [32]. Было показано, что уровень FGF23 повышается на ранней стадии хронической болезни почек (ХБП) [32]. Сообщается, что повышенный FGF23 сам по себе связан с различными неблагоприятными исходами, включая гипертрофию левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к увеличению смертности даже у лиц без ХБП [32].

Витамин D и иммунный ответ

Лимфоциты, нейтрофилы, моноциты и дендритные клетки являются прямыми мишенями для 1,25(ОН)2D3, они способны активировать циркулирующий 25(ОН)D3 посредством гидроксилирования с помощью CYP27B1 [35]. Иммуномодулирующие эффекты 1,25(ОН)2D3 включают переключение между клеточно-опосредованным ответом и гуморальным иммунитетом [36]. Витамин D активирует макрофаги и выработку антимикробных пептидов эпителиальными и иммунными клетками, что может иметь важное значение для ликвидации бактериальных или вирусных инфекций [36]. Важную роль играет витамин D в формировании врожденного иммунитета [37]. Адекватный уровень витамина D нормализует состояние иммунной системы при хронических бактериальных и вирусных заболеваниях, включая туберкулез [38] и ВИЧ [39].

Центральная нервная система и витамин D

В настоящее время витамин D может уверенно занять свое место среди других стероидов, регулирующих развитие мозга у детей и важным нейротрофиком в мозге взрослых [40]. Описываются нейробиологические механизмы пренатального дефицита витамина D и аутизма у детей [41]. Другие нарушения развития нервной системы у детей также сводятся к витамину D - это синдром дефицита внимания с гиперактивностью и шизофрения [42]. У взрослых дефицит D может вызвать некоторые дегенеративными состояниями нервной системы [43].

Сердечно-сосудистая система и витамин D.

Эпидемиологические исследования указывают на связь дефицит витамина D с дисфункцией эндотелия микроциркуляторного русла [44], изменением и жесткостью артерий разного калибра, гипертонией, гипертрофией левого желудочка, как у пациентов с хроническим заболеванием почек, так и у здоровых людей [45]. Описывается обратная связь между развитием инфаркт миокарда и уровнями 25-гидроксивитамина D3 в плазме крови [46]. Известно, что возраст является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ключевым компонентом сердечно-сосудистого старения является снижение функции эндотелия сосудов [47]. Существуют доказательства того, что первые признаки измененной функции эндотелия и микрососудов могут появиться в детстве [47]. В других возрастных группах, старение связано с нарушением функции эндотелия микрососудов сопровождающееся повышением капиллярного кровяного давления [48]. Доказана протективная роль витамина D в нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы и, как следствие, его достаточный уровень оказывает профилактическую роль эндотелиального старения [49].

Кожи, старение, витамина D

Кожа, как и любые другие органы, с возрастом претерпевает прогрессивное снижение своих физиологических, морфологических и функциональных особенностей [50]. Спектр UVF солнечного света вызывает значительное повреждение эпидермиса, которое тесно связано с выработкой активных форм кислорода (АФК) и старением кожи [51]. Секостероиды, вырабатываемые эпидермальными кератиноцитами человека, защищают от солнечного излучения [52]. Витамин D играет важную роль в формировании эпидермального барьера и функционировании придаточных структур, включая волосяные фолликулы, и оказывает широкий спектр благоприятных эффектов при раке кожи, пролиферативных

и воспалительных кожных заболеваниях [53]. Сообщалось, что активные формы D3 предотвращают, ослабляют или даже обращают вспять вызванную УФ-В гибель клеток и повреждение ДНК в клетках кожи [54].

В свою очередь старение кожи способствует дефициту витамина D за счет нарушения структурной и функциональной особенностей кожи [55]. Действительно, с возрастом содержание 7-дегидрохолестерола в эпидермисе снижается, соответственно, синтез витамина D3 уменьшается [56]. Сравнение количества превитамина D3, вырабатываемого в коже 8- и 18-летних субъектов, с количеством, вырабатываемым в коже 77- и 82-летних субъектов, показало, что старение может замедлиться более, чем в два раза способность кожи вырабатывать превитамин D3 [56]. Следует отметить, что в настоящее время молекулярные механизмы, лежащие в основе омолаживающего действия соединений витамина D, изучены недостаточно [57]. Однако, основываясь на многочисленных исследованиях, в том числе анализе мРНК с помощью микрочипа кДНК, считается, что 500–1000 генов регулируются лигандами VDR [58]. Многие из этих 1,25(OH) 2 D-регулируемых генов, которые имеют отношение к здоровому старению кожи и других тканей, являются кальциемическими, фосфатемическими или влияют на ремоделирование костей [59].

Человечество в поиске «эликсира молодости».

В последние годы велись активные поиски «фонтана молодости», то есть фармакологических агентов, эффективных для предотвращения старения тканей [59]. Хотя «источник молодости» до сих пор не найден, в настоящее время все еще существует огромный интерес к выявлению фармакологических агентов, которые могут предотвратить старение кожи [59].

Одним из интересных аспектов старения является то, что оно может происходить с разной скоростью [60]. В рамках разработанной гипотезы предполагается, что те люди, которые стареют медленно, живут намного дольше и имеют здоровую старость, поскольку у них нет склонности к развитию возрастных заболеваний [60]. Интересно, что добавка витамина D может замедлить ускоренное старения [61]. Активные метаболиты витамина D 3 и люмистерол оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов для создания эпидермального барьера, необходимого для поддержания гомеостаза кожи [61]. Кроме того, они индуцируют антиоксидантные реакции, ингибируют повреждение ДНК и запускают механизмы репарации ДНК, замедляя преждевременное старение кожи и канцерогенез [62]. Недавние открытия показывают, что эн

докринная система витамина D (VDES), помимо множества других важных функций, регулирует старение во многих тканях, включая кожу [62].

Вывод

1. Здоровая кожа активно участвует в синтезе витамина D, что является залогом здоровья всего организма;
2. Достаточный уровень витамина D гарантирует нормальное развитие, функционирования и старение организма человека;
3. Достаточный уровень витамина D оказывает протективное действие, защищая кожу от негативного

воздействия UV лучей, тем самым предохраняя ее от преждевременного старения;

4. Старение кожи вдвое снижает способность кожи участвовать в синтезе витамина D;
5. Достаточный уровень витамина D предотвращает развитие коморбидности и продлевает жизнь человеку.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Zmijewski MA. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):145. Published 2019 Jan 3. doi:10.3390/ijms20010145
2. Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Balercia G, Pal HB, Boucher BJ, Cannell JJ, Foresta C, Grubler MR, Kotsa K, Mascitelli L, März W, Orio F, Pilz S, Tirabassi G, Colao A. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol.* 2017; 91(1):97-107. doi: 10.1007/s00204-016-1804-x
3. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempos CT, Bilezikian JP. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):234–240. doi: 10.1210/jc.2018-01414.
4. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):44-79. doi:10.1111/nyas.13968
5. LeFevre M.L., Force U.S. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2015;162:133–140. doi: 10.7326/M14-2450.
6. Исупова А. А., Исупов Р.В. Детерминанты показателей сывороточного 25 (ОН) D коренных жителей Кыргызстана. *Здравоохранение Кыргызстана.* – 2021. – № 4. – С. 34-39. – DOI 10.51350/zdravkg2021124334. [Isupova A. A., Isupov R.V. Determinants of indicators of serum 25 (OH) D of the native population of Kyrgyzstan. *Zdravoohranenie Kyrgyzstana.* – 2021. – № 4. – С. 34-39. – DOI 10.51350/zdravkg2021124334.]
7. Siddiqee MH, Bhattacharjee B, Siddiqi UR, Rahman MM. High burden of hypovitaminosis D among the children and adolescents in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Health Popul Nutr.* 2022;41(1):10. Published 2022 Mar 17. doi:10.1186/s41043-022-00287-w.
8. Jeyakumar A, Shinde V. A systematic review and meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency among adolescent girls in selected Indian states. *Nutr Health.* 2019;25(1):61–70. doi: 10.1177/0260106018805360.
9. Norman A. Vitamin D. In: Bowman B.A., Russel R.E., editors. *Present knowledge of nutrition.* 8th ed. ILSI Press; Washington, DC: 2001. [chapter 13]
10. Vanchinathan V., Lim H.W. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:372–380
11. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, Selznick SH, Whitfield GK. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997 Sep;154 Suppl:S57-73. PMID: 9379138
12. Haussler MR, et al. New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone.* 1995;17:33S–38S.
13. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):123–133. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.001
14. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):803–804. doi: 10.1073/pnas.68.4.803.
15. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1146-1154. doi:10.1172/JCI88887
16. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol.* 2008; 84(3): 539-549. doi:10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x
17. O'Sullivan F, Raftery T, van Weele M, van Geffen J, McNamara D, O'Morain C, et al. Sunshine is an important determinant of vitamin D status even among high-dose supplement users: secondary analysis of a randomized controlled trial in Crohn's disease patients. *Photochem Photobiol.* 2019;95(4):1060–1067. doi: 10.1111/php.13086.
18. McCullough PJ, McCullough WP, Lehrer D, Travers JB, Repas SJ. Oral and Topical Vitamin D, Sunshine, and UVB Phototherapy Safely Control Psoriasis in Patients with Normal Pretreatment Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations: A Literature Review and Discussion of Health Implications. *Nutrients.* 2021;13(5):1511. Published 2021 Apr 29. doi:10.3390/nu13051511
19. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1989;68(5):882–887.
20. Brzeminski P, Fabisiak A, Slominski RM, Kim TK, Janjetovic Z, Podgorska E, Song Y, Saleem M, Reddy SB, Qayyum S, Song Y,

- Tuckey RC, Atigadda V, Jetten AM, Sicinski RR, Raman C, Slominski AT. Chemical synthesis, biological activities and action on nuclear receptors of 20S(OH)D3, 20S,25(OH)2D3, 20S,23S(OH)2D3 and 20S,23R(OH)2D3. *Bioorg Chem.* 2022 Apr;121:105660. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105660
21. Jiménez-sousa MÁ, Martínez I, Medrano LM. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease. *Front Immunol.* (2018) 9:458. doi: 10.3389/fimmu.2018.00458 Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 2014;21:319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016
 22. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol.* 1997 Dec;11(13):1961–70. doi: 10.1210/mend.11.13.0035.] Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatol Endocrinol.* 2013;5(1):51–108. doi:10.4161/derm.24494
 23. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007 Aug;(158):1–235. PMID: 18088161; PMCID: PMC4781354.
 24. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBMR Plus.* 2020 Dec 21;5(1):e10447. doi: 10.1002/jbm4.10447
 25. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(10):893–898
 26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175–183
 27. Mayo BC, Massel DH, Yacob A, Narain AS, Hijji FY, Jenkins NW, Parrish JM, Modi KD, Long WW, Hrynewycz NM, Brundage TS, Singh K. A Review of Vitamin D in Spinal Surgery: Deficiency Screening, Treatment, and Outcomes. *Int J Spine Surg.* 2020 Jun 30;14(3):447–454. doi: 10.14444/7059.]
 28. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *Clin Biochem Rev.* 2010 Nov;31(4):129–38.
 29. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1535–41. doi: 10.2215/CJN.01160308.
 30. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res.* 2015;6(6):793–804. doi:10.1016/j.jare.2014.01.011
 31. Morris HA. Vitamin D activities for health outcomes. *Ann Lab Med.* 2014 May;34(3):181–6. doi: 10.3343/alm.2014.34.3.181
 32. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81.
 33. Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr.* 2009;19:38–43.
 34. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1535–41. doi: 10.2215/CJN.01160308
 35. Medrano M., Carrillo-Cruz E., Montero I., Perez-Simon J.A. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2663. doi: 10.3390/ijms19092663
 36. Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2419. doi: 10.3390/ijms19082419
 37. Carlberg C. Vitamin D Signaling in the Context of Innate Immunity: Focus on Human Monocytes. *Front. Immunol.* 2019; 10:2211. doi: 10.3389/fimmu.2019.02211
 38. Huang SJ, Wang XH, Liu ZD, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:91–102. doi: 10.2147/DDDT.S79870
 39. Jiménez-sousa MÁ, Martínez I, Medrano LM. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: influence on immunity and disease. *Front Immunol.* 2018; 9:458. doi: 10.3389/fimmu.2018.00458
 40. Eyles DW. Vitamin D: Brain and Behavior. *JBMR Plus.* 2020 Oct 18;5(1):e10419. doi: 10.1002/jbm4.10419
 41. Ali A, Cui X, Eyles D. Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:108–118. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.018.
 42. Berridge MJ. Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018 Feb 1;314(2):C135–C151. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2017
 43. Anjum I, Jaffery SS, Fayyaz M, Samoo Z, Anjum S. The Role of Vitamin D in Brain Health: A Mini Literature Review. *Cureus.* 2018;10(7):e2960. Published 2018 Jul 10. doi:10.7759/cureus.2960
 44. Yiu Y.F., Chan Y.H., Yiu K.H., Siu C.W., Li S.W., Wong L.Y., Lee S.W., Tam S., Wong E.W., Cheung B.M., et al. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96:E830–E835. doi: 10.1210/jc.2010-2212
 45. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. Published 2020 Sep 4. doi:10.3390/ijms21186483
 46. Scragg R., Jackson R., Holdaway I.M., Lim T., Beaglehole R. Myocardial Infarction Is Inversely Associated With Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels: A Community-Based Study. *Int. J. Epidemiol.* 1990;19:559–563. doi: 10.1093/ije/19.3.559
 47. Halcox JP, Deanfield JE. Childhood origins of endothelial dysfunction. *Heart.* 2005;91(10):1272–1274. doi:10.1136/hrt.2005.061317
 48. Gates PE, Strain WD, Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing. *Exp Physiol.* 2009 Mar;94(3):311–6. doi: 10.1113/expphysiol.2008.043349
 49. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. Published 2020 Feb 22. doi:10.3390/nu12020575
 50. Blair MJ, Jones JD, Woessner AE, Quinn KP. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(3):127–143. doi:10.1089/wound.2019.1021

51. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):12222-12248. Published 2013 Jun 7. doi:10.3390/ijms140612222
52. Slominski A.T., Janjetovic Z., Kim T.K., Wasilewski P., Rosas S., Hanna S., Sayre R.M., Dowdy J.C., Li W., Tuckey R.C. Novel non-calcemic secosteroids that are produced by human epidermal keratinocytes protect against solar radiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015;148:52–63. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.01.014
53. Slominski AT, Kim TK, Li W, Yi AK, Postlethwaite A, Tuckey RC. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013
54. Dixon KM, Norman AW, Sequeira VB, Mohan R, Rybchyn MS, Reeve VE, Halliday GM, Mason RS. 1 α ,25(OH) $_2$ -vitamin D and a nongenomic vitamin D analogue inhibit ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1485–1494.
55. Grant W.B. The effect of solar UVB doses and vitamin D production, skin cancer action spectra, and smoking in explaining links between skin cancers and solid tumours. *Eur. J. Cancer.* 2008;44:12–15. doi: 10.1016/j.ejca.2007.09.009
56. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D $_3$. *J Clin Invest.* 1985;76:1536–8. doi: 10.1172/JCI112134
57. Reichrath J. Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):241-244. doi:10.4161/derm.21312
58. Warwick, T., Schulz, M.H., Günther, S. et al. A hierarchical regulatory network analysis of the vitamin D induced transcriptome reveals novel regulators and complete VDR dependency in monocytes. *Sci Rep* 11, 6518 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86032-5>
59. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK, et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “Fountain of Youth” to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:88–97. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.019
60. Grabowska W, Sikora E & Bielak-Zmijewska A (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology* 18, 447–476.
61. Gonzalo S, Kreienkamp R & Askjaer P (2017). Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev* 33, 18–29
62. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. The Impact of Vitamin D on Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 23;22(16):9097. doi: 10.3390/ijms22169097

Авторы:

Исупова Алена Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика;

Исупов Роман Вячеславович, аспирант, Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н.Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Authors:

Isupova Alena Anatolyevna, Candidate of Medical Sciences, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavonic University, Senior Lecturer of the Department of Dermatovenerology and Phthisiology, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Isupov Roman Alekoslavovich, PhD student, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavonic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Поступила в редакцию 23.03.2022
Принята к печати 14.04.2022

Received 23.03.2022
Accepted 14.04.2022