

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л.В. ЕГШАТЯН^{1*}, Е.Н. ДУДИНСКАЯ², О.Н. ТКАЧЕВА³, Д.А. КАШТАНОВА⁴

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — доктор медицинских наук, профессор Бойцов С.А.);

¹ кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦПМ;

² кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦПМ;

³ доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ ГНИЦПМ;

⁴ аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦПМ

Представленный обзор демонстрирует роль витамина D не только в регуляции уровня кальция, но и в патогенезе хронического системного воспаления, нарушении инсулиночувствительности тканей к инсулину, его достаточное содержание в крови может привести к снижению риска развития СД 2 типа, ожирения, также аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы и некоторых кардиометаболических факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний. Возможно, препараты витамина D в ближайшем будущем могут стать дополнительными и необходимыми веществами в коррекции ИР, хронического воспаления и в профилактике нарушений углеводного обмена и ССЗ.



ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в научной литературе было опубликовано большое количество работ, посвященных изучению влияния витамина D на различные органы и системы, а также на риск развития и прогноз многих заболеваний. Хорошо известно, что важность поддержания достаточных физиологических уровней витамина D выходит далеко за рамки костного метаболизма. Все больше появляется доказательств его потенциальной роли в профилактике различных хронических неинфекционных заболеваний — от онкологии до сердечно-сосудистых, аутоиммунных и метаболических расстройств. Выявлено, что дефицит витамина D участвует в поддержании иммунного гомеостаза, играет роль в полиморфизме ферментов, участвующих в патогенезе хронических воспалительных заболеваний [1–3].

Продемонстрировано, что при уровне витамина D ниже 20 нг/мл существует повышенный риск развития ишемической болезни сердца, гипертонии, сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения, также повышения липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, и снижения липопротеинов высокой плотности [4]. В метаанализе исследований выявлено снижение риска развития СД 2 типа на 55% (9 исследований), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 33% (16 исследований) и метаболического синдрома на 51% (8 исследований) при повышении уровня витамина D [5]. Хотя исследования и свидетельствуют о том, что дефицит витамина D или его недостаточность связан с повышенным риском развития ССЗ, данные последних рандомизированных клинических исследований по оценке влияния препаратов витамина D на исходы ССЗ противоречивы [6].

Новые доказательства из клинических исследований показали, что дефицит витамина D связан с некоторыми воспалительными заболеваниями, однако, остается вопрос, играет ли дефицит витамина D роль в патогенезе этих воспалительных заболеваний или дефицит витамина D является просто проявлением этих заболеваний [7]. Играет ли витамин D положительную или отрицательную роль при таких заболеваниях, до сих пор обсуждается.

Витамин D

Витамин D — важный жирорастворимый микронутриент, который человек получает при воздействии солнечных лучей, небольшую часть — с пищей (в первую очередь жирные сорта рыбы), а также при использовании различных медикаментозных препаратов [8, 9]. Зимой большая часть

УФ излучения поглощается атмосферой, и синтез витамина D снижается. Витамин D, синтезированный в коже или полученный с пищей, метаболизируется в печени в 25(OH)-витамин D. Было выявлено, что не только в почках, но и в большинстве тканей и клеток организма есть рецепторы к витамину D (VDR), и ряд из них обладает способностью к превращению первичной циркулирующей формы витамина D — 25(OH)-витамина D в активную форму 1,25(OH)₂ — витамин D (кальцитриол) [10]. Выявление рецепторов к кальцитриолу в головном мозге, молочной железе, предстательной железе, кишечнике, а также в иммуокомпетентных клетках открыли новый взгляд на функции витамина D [11].

Большинство клинических исследований подтверждают мнение, что уровень 25(OH)D3 в сыворотке крови ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) указывает на дефицит витамина D, ниже 30 нг/мл — на недостаточность, в то время как концентрации 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) соответствуют нормальному уровню [10, 12].

Витамин D и хроническое системное воспаление

Воспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов. Хроническое системное воспаление (ХрСВ) — это хроническая избыточная продукция активированной иммунной системой, прежде всего ее мононуклеарным фагоцитирующим звеном, различных белков воспаления. В отличие от острого воспаления, когда секреция этих белков увеличивается в десятки и сотни раз, при ХрСВ она повышается в 3–5 раз. При ХрСВ происходит формирование относительно компенсированного равновесия между действием повреждающего фактора и системной воспалительной реакцией с одной стороны, и буферными системами противовоспалительной резистентности — с другой [13]. В настоящее время убедительно показано, что индуцируемый цитокинами острофазный ответ связан с дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), атеросклерозом, онкологическими заболеваниями [14].

Эпидемиологические исследования выявили обратную связь между уровнями 25(OH)D3 и маркерами воспаления — С реактивным белком и интерлейкином (ИЛ) 6 [15]. Несколько исследований *in vitro* показали, что кальцитриол ингибирует хроническое воспаление в жировой ткани. Последние данные фокусируются на участии кальцитриола в регуляции хронического воспаления жировой ткани за счет

* e-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

снижения провоспалительных цитокинов, секретируемых в жировой ткани [16,17].

Дендритные клетки (ДК) являются наиболее высокоиммунными антиген-презентирующими клетками. Как известно, VDR экспрессируются макрофагами и дендритными клетками, что наталкивает на вывод о том, что витамин D играет важную роль в модуляции воспалительных ответов. И те, и другие клетки экспрессируют ферменты витамина D - 25- и 1 α -гидроксилазу. Ряд исследований показали, что с помощью VDR кальцитриол подавляет дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую активность ДК человека [18,19]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения толерогенных свойств ДК с помощью кальцитриола включают снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса 2 и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86); увеличение ингибирующих иммуноглобулин-подобных транскриптов 3 и повышение секреции лиганда хемокина 22 и ИЛ-10 [18,20]. Улучшение толерогенных свойств ДК кальцитриолом приводит к стимуляции Т-регуляторных клеток, играющих решающую роль в подавлении иммунного ответа Т-эффекторных клеток [20]. Кальцитриол при взаимодействии с VDR действует непосредственно на Т-лимфоциты и ингибирует их пролиферацию [21].

В недавно опубликованном исследовании показано, что кальцитриол подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, включая IFN γ , ИЛ-17, ИЛ-21 в CD4+CD25 в Т-лимфоцитах, и способствует увеличению числа Т-регуляторных клеток, экспрессирующих белок цитотоксических Т-лимфоцитов 4 [22]. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, также контролируют метаболизм витамина D в макрофагах. Например, IFN γ - цитокин Т-хелпера - повышает концентрацию в макрофагах CYP27B1, стимулирующего превращение 25(OH)D3 в его активный метаболит – кальцитриол, а цитокины Th2 (ИЛ-4), напротив, инициируют превращение 25(OH)D3 в неактивный метаболит 24,25(OH)2D3, возможно, таким образом метаболизм витамина D связывает клеточные иммунные ответы с врожденными, но точная роль витамина D остается неясной [23].

В исследовании Kai Yin и соавт. [6] выявлено, что дефицит витамина D являлся причиной увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов в эпикардиальной жировой ткани, которая в сочетании с увеличением воспалительного клеточного инфильтрата, подтверждает противовоспалительное действие витамина D в эпикардиальной жировой ткани.

Витамин D и ренин-ангиотензиновая система (РААС)

Долгое время РААС представлялась классически как система, предназначенная для контроля водного и солевого гомеостаза в теле человека [24]. Недавние исследования показали роль РААС как одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса. Одним из наиболее значимых достижений стало открытие местной или тканевой РААС. Выявлено, что у людей с висцеральным ожирением отмечаются более высокие уровни ангиотензиногена, альдостерона, а также повышенная экспрессия генов рецепторов к АТ II. Это связано с аутокринно-паракринной ролью жировой ткани, способной к выработке альдостерон-стимулирующего фактора [25,26].

Изучение тканевой РААС позволило обнаружить негемодинамические эффекты ангиотензина (АТ II), в том числе провоспалительные, пролиферативные, профибротические. Выявлено, что АТ II стимулирует выработку активных форм кислорода, которые вызывают дисфункцию митохондрий и повреждают клетки [27]. В почечной, сердечной, сосудистой тканях АТ II индуцирует воспалительную реакцию путем стимуляции экспрессии провоспалительных хемокинов, ответственных за тканевое накопление иммунокомпетентных клеток [28].

В эксперименте на мышцах, генетически лишенных витамина D связывающего белка, наблюдалась повышенная продукция ренина и АТ II, развитие гипертензии, гипертрофии левого желудочка сердца, полидипсии [29].

Поскольку активность РААС жировой ткани увеличивается при ожирении [30], предполагается, что она может влиять на снижение адипонектина [31]. Прямая связь между витамином D и адипонектином может быть опосредована негативной регуляцией местной РААС посредством метаболитов витамина D.

Витамин D и кишечная микробиота

Недостаточность или дефицит витамина D чаще бывает у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Также показано, что экспериментально вызванные воспалительные заболевания кишечника протекают более тяжело при дефиците витамина D или у VDR нокаутных животных. И, наоборот, у VDR нокаутных мышей развивается ХрСВ в желудочно-кишечном тракте [32].

Активация микобактериями *Mycobacterium tuberculosis* гетеродимера Толл-подобных рецепторов (TLR) в макрофагах ведет к повышению экспрессии VDR и CYP27B1, что в свою очередь приводит к индукции антимикробного пептида кателицидина и гибели внутриклеточных *M. Tuberculosis* [33]. В таком процессе ИЛ-15 является связующим звеном между TLR-индуцированной дифференциацией макрофагов и витамин D-зависимым путем синтеза антимикробных пептидов [34]. Повышение содержания CYP27B1 ведет к накоплению кальцитриола, который в дальнейшем активирует VDR, вызывающие транскрипцию целевого гена посредством витамин-D-регуляторных элементов [35].

Также выявлено, что витамин D кроме врожденного иммунного ответа регулирует клеточную целостность эпителия и состав микрофлоры кишечника. Учитывая роль витамина D в развитии и функционировании Т регуляторных и дендритных клеток, которые осуществляют контроль иммунного ответа и толерантности в организме, возможно, что именно статус витамина D может определять влияние кишечной микробиоты на иммунную систему [36].

Было показано, что уменьшение потребления витамина D коррелирует с изменениями фекального состава микрофлоры [37]. Изменения количественного и качественного состава кишечной микробиоты, приводящие к повышению бактериальных липополисахаридов, могут также влиять на экспрессию провоспалительных цитокинов, вызывая развитие хронического вялотекущего воспаления [38].

Отсутствие рецепторов витамина D приводит к снижению Т-клеток в кишечнике, что приводит к дальнейшему воспалению в ответ на обычно непатогенную бактериальную флору. Кишечные VDR также непосредственно участвуют в подавлении индуцированного бактериями ядерного фактора активации каппа В (NF- κ B). Также показано, что симбиотическая бактериальная колонизация влияет как на распределение, так и на экспрессию VDR в эпителиальных клетках кишечника, способствуя динамическому взаимодействию между бактериями и рецепторам. Более того, было доказано, что кальцитриол и его аналоги инициируют дифференцировку миелоидных клеток-предшественников в макрофагах и уменьшают экспрессию ИЛ-6 путем ингибирования активации NF- κ B в макрофагах [39].

Было обнаружено, что посредством смещения ДНК-связанного ядерного фактора, активированных Т-клеток, VDR в присутствии кальцитриола снижает транскрипцию генов и, таким образом, ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов.

Витамин D и ожирение

Одним из клинических признаков, связанных с дефицитом витамина D является ожирение, предполагается, что данная связь может быть либо косвенной (снижается естественная

продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце) или прямой (при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, депонируется в большом объеме жировой ткани, что приводит к снижению его биодоступности и концентрации в плазме крови) [40].

В исследовании Atunab S. и соавт. [41] изучена взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и массовой долей жировой ткани у здоровых женщин с ИМТ от 17 до 30 кг/м². Была установлена обратная корреляция между процентом жировой ткани и уровнем 25(OH)D. Выявлено, что лица с избыточной массой тела и ожирением в отличие от лиц с нормальным весом нуждаются в более высоких дозах витамина D для коррекции дефицита и достижения тех же результатов лечения. Была выявлена обратная корреляция ($r = -0,63$, $p < 0,01$) между уровнем 25(OH)D сыворотки, достигнутыми через неделю лечения, и ИМТ [42].

Адипонектин, является наиболее распространенным адипокином, играет важную роль в нивелировании атеросклероза, хронического воспаления, эндотелиального ремоделирования миокарда, и некоторых кардиометаболических факторов риска [43,44]. Низкие уровни витамина D и адипонектина связаны с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями [45-47].

Исследования показали, что уровень витамина D напрямую связан с адипонектином, и что эта ассоциация варьирует в зависимости от индекса массы тела, становится сильнее с увеличением ИМТ [48-51]. Низкие уровни витамина D и адипонектина ассоциированы с увеличением веса. Считается, что ассоциация витамин D - адипонектин может стать предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска при ожирении.

Указанная ассоциация выявлена у афро-американцев, так как известно, что у них более низкие уровни витамина D и адипонектина, чем у белого населения [51]. Повышенный риск дефицита витамина D связан с тем, что меланин эффективно экранирует глубокие слои кожи от проникновения ультрафиолетовых лучей.

При исследовании пациентов на перитонеальном диализе с дефицитом витамина D на фоне терапии холекальциферолом, несмотря значительное повышение уровня 25(OH)D не было выявлено никаких изменений уровня адипонектина [52]. Также уровни адипонектина не были связаны с витамином D и кальцием у пациентов с первичным гиперпаратиреозом [53].

Витамин D, инсулинорезистентность и углеводный обмен

Связь ожирения с повышенным риском развития ССЗ и СД 2 типа опосредована в значительной степени ИР, в развитии которой ключевую роль играет воспаление через активацию сериновых киназ и ингибирование сигнальных путей инсулина на молекулярном уровне [54]. Положительная роль витамина D была показана в исследовании Maskaw A. и соавт [55], выявивших связь между повышением чувствительности к инсулину и увеличением уровня витамина D через усиление экспрессии инсулинового рецептора и снижении фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора.

Центральную роль в деструкции β -клеток поджелудочной железы играет иммунная система. Обнаружение VDR практически во всех клетках иммунной системы, особенно антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и дендритных клетках) и активированных Т-клетках, привело к необходимости исследования витамина D как иммуномодулятора [18,20, 56]. Кроме того, известно, что активация ядерного VDR влияет на транскрипцию, пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы. Важность витамина D в регуляции работы иммунной системы также подтверждают данные о том, что рецепторы VDR экспрессируются на активированных клетках, участвующих в процессах воспаления, а пролиферация Т-клеток подавляется кальцитриолом [21].

Кальцитриол подавляет созревание дендритных клеток и высвобождение ИЛ-12, ИЛ-2, INF- γ и ФНО α , что вызывает деструкцию β -клеток поджелудочной железы и развитие ИР. Также кальцитриол непосредственно влияет на пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов, задерживает развитие клеток Т-хэлперов 1 и увеличивает продукцию Т-хэлперов 2, Т-регуляторных клеток. Такие его иммуномодуляторные эффекты могут играть роль в защите тканей-мишеней, например, β -клеток [57].

Несколько исследований показали связь между уровнем витамина D и риском развития нарушенной толерантности к глюкозе или СД 2 типа. Выявлено, что низкие уровни витамина D играют важнейшую роль в патогенезе ИР, СД 2 типа путем воздействия на чувствительность к инсулину в клетках-мишенях (печень, скелетные мышцы и жировой ткани), или через ухудшение функции β -клеток [57,58]. Кроме того, достаточное содержание витамина D защищает β -клетки от иммунных атак, не только непосредственно, но и косвенно — путем воздействия на различные иммунные клетки, в том числе провоспалительные макрофаги, дендритные клетки, и множество Т-клеток. Макрофаги, дендритные клетки, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и могут синтезировать кальцитриол [59].

Доказано, что нормальный уровень витамина D и адипонектина улучшают инсулиночувствительность тканей [60]. Также показано, что лечение витамином D улучшает чувствительность тканей к инсулину [47].

Полиморфизмы гена 1 α -гидроксилазы (CYP1 α), влияющие на метаболизм витамина D, могут влиять на предрасположенность к СД 2 типа. В исследовании на польской популяции, изучавшем данную взаимосвязь, различий в распределении между группами генотипов, гаплотипов и комбинаций гаплотипов обнаружено не было. Однако Т-С/Т-Т гетерозиготная комбинация гаплотипов чаще встречалась в подгруппе пациентов с СД 2 типа с ожирением (ИМТ ≥ 30), чем в группе контроля (41.5% против 28.6%, $p = 0,01$) [61].

SUMMARY

This review shows the role of vitamin D in the regulation of not only the level of calcium, but also in the pathogenesis of chronic systemic inflammation, disruption of insulin sensitivity of tissues. The sufficient levels of vitamin D in the blood can lead to reduced risk of developing type 2 diabetes, obesity, autoimmune destruction of pancreatic β -cells, certain cardiometabolic risk factors, and therefore cardiovascular disease. Perhaps preparations of vitamin D in the near future may become additional and necessary nutritional substances for correction of insulin resistance, cardiovascular disease, chronic inflammation and prevention of disorders of glucose metabolism.

Keywords: vitamin D, insulin resistance, cardiovascular disease, chronic inflammation, glucose metabolism, diabetes mellitus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stojanovic O, Lazovic M, Lazovic M, Vuceljc M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. Arch. Med. Sci. 2011. 7, 179–188
2. Summerday N, Brown S, Allington D, Rivey M. Vitamin D and multiple sclerosis: review of a possible association. J. Pharm.Pract. 2012. 25, 75–84
3. Szekely J, Pataki A. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. Expert Rev. Respir. Med. 2012. 6, 683–704.
4. Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 4, с. 93-100.
5. Parker J., Hashmi O., Dutton D. et al., «Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and metaanalysis», Maturitas, 2010. 65 (3) 225–236
6. Kai Yin, Devendra K Agrawal. Vitamin D and inflammatory diseases. Journal of Inflammation Research 2014:7 69–87
7. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. Pediatr Nephrol. 2013;28: 605–610.
8. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80: 1689-1696

9. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-72
10. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281 July 19, 2007
11. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Phys* 2005; 289: 8-28.
12. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248-254
13. Соломатина Л.В. Роль хронического системного воспаления в патогенезе терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. Автореферат диссертации 2012 г
14. Вельков ВВ, С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий Клинико-лабораторный консилум. 2008. 2(21)37-48
15. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:619-625
16. Gao D, Trayhum P, Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int. J. Obes. Lond*. 2013, 37, 357-365
17. Wamberg L, Cullberg K, Rejnmark L, et al. Investigations of the anti-inflammatory effects of vitamin D in adipose tissue: results from an in vitro study and a randomized controlled trial. *Horm. Metab. Res*. 2013, 45, 456-462
18. Griffin M, Lutz W, Phan VA, et al. Dendritic cell modulation by 1 α , 25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:6800-6805.
19. Piemonti L, Monti P, Sironi M, et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2000;164:4443-4451
20. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, et al. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2495-2503
21. Mayne C, Spanier J, Relland L, et al. 1,25Dihydroxyvitamin D3 acts directly on the T lymphocyte vitamin D receptor to inhibit experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 2011;41:822-832.
22. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183:5458-5467
23. Edfeldt K, Liu PT, Chun R, et al. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:22593-22598.
24. Timmermans P, Wong P, Chiu A, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45:205-251
25. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009; 150:776-783.
26. Bombard AS, Klemmer PJ. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney disease. *Am J Nephrol*. 2009; 30(2):140-146.
27. Griending KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultures vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1994; 74: 1141-1148
28. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* 1987;51:887-898
29. Li C, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J of Steroid Biochem and Molec Biol*. 2004, 89-90
30. Yasue S, Masuzaki H, Okada S, et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens* (2010) 23:425-3110.1038/ajh.2009.263
31. Vaidya A, Forman J, Underwood P, et al. The influence of body mass index and renin-angiotensin-aldosterone system activity on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin in Caucasian men. *Eur J Endocrinol* (2011) 164:995-100210
32. Yu S, Bruce D, Froicu M, et al. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8 α intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 20834-20839
33. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311: 1770-1773. 20.
34. Krutzik SR, Hewison M, Liu PT, et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol*. 2008;181:7115-7120.
35. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012;217:1292-1300.
36. Adorini, L. and Penna, G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol*. 2009; 70: 345-352
37. Mai V, McCrary Q, Sinha R, Gleit M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr J*. 2009; 8: 49
38. Creely S, McTernan P, Kusminski C, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endoc. Metab*. 2007, 292, 740-747
39. Wu S, Liao A, Xia Y, et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappaB activity in intestine. *Am J Pathol*. 2010; 177: 686-697
40. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, et al. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr*. 2008. 47:87-9110
41. Arunabh S, Pollak S, Yeh J. et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. 88. 157-161
42. Lee P, Greenfield J, Seibel M. et al. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med*. 2009. 122(11). 1056-60
43. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* (2000) 102:1296-30110.1161/01.CIR.102.11.1296
44. Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med*. 2006. 16:141-610.1016/j.tcm.2006.03.001
45. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* (2008) 168:1174-8010
46. Wang T, Pencina M, Booth S, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008. 117:503-1110
47. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J*. 2009. 73:13-810
48. Young K, Engelman C, Langefeld C, et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin End Metab*. 2009. 94:3306-1310.1210/jc.2009-0079
49. Gannage-Yared M, Chedid R, Khalife S, et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J End*. 2009. 160:965-7110.1530/EJE-08-0952
50. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, et al. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine*. 2009. 36:205-1010
51. Vaidya A. Vitamin D and cardio-metabolic disease. *Metabolism*. 2013. 62:1697
52. Ulutas O, Taskapan H, Taskapan M, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, serum adipokine, and leptin levels in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Neph*. 2013. 45:879-841
53. de Luis DA, Soto GD, Conde R, et al. Relation of leptin and adiponectin with cardiovascular risk factors, intact parathormone, and vitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Lab Anal*. 2012. 26:398-40210.1002/jcla.21541
54. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 4. С. 91-97.
55. Mackawy A, Badawi M. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. *Meta Gene* 2 (2014) 540-556
56. Mathieu C. and Badenhop K. , «Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art.» *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 16, no. 6, pp. 261-266, 2005
57. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004. 27:2813-810.2337/diacare.27.12.2813
58. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* (2004) 79:820-5
59. Takiishi T. , Gysemans C. , Bouillon R. , and Mathieu C. , «Vitamin D and diabetes.» *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2010. 39 (2) 419-446
60. Pittas A, Harris S, Stark P, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diab Care*. 2007. 30:980-610
61. Malecki M., Klupa T., Wolkow P., et al. «Association study of the vitamin D: 1 Alphahydroxylase (CYP1 α) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population.» *Diabetes and Metabolism*, 2003. 29, 2, 19-124