

Место витамина D в профилактике преждевременного старения и развитии заболеваний, ассоциированных с возрастом

О.М. ДРАПКИНА^{1,2}, Р.Н. ШЕПЕЛЬ¹, В.В. ФОМИН², А.А. СВИСТУНОВ²

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время продолжается поиск молекулярных и биохимических механизмов, лежащих в основе развития старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом. В то же время появляется все больше данных о геропротективных свойствах витамина D.

В обзоре детально описаны возможные механизмы, посредством которых витамин D оказывает влияние на дифференцировку, пролиферацию клеток и их апоптоз, а также описана потенциальная польза этого витамина в борьбе со старением и возрастными заболеваниями.

Ключевые слова: витамин D, старение, теломеры, теломераза, сердечно-сосудистые заболевания.

Place of vitamin D in the prevention of premature aging and the development of age-associated diseases

О.М. DRAPKINA^{1,2}, R.N. SHEPEL¹, V.V. FOMIN², A.A. SVISTUNOV²

¹Federal State Institution "National Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

There is an ongoing search for the molecular and biochemical mechanisms underlying the development of aging and age-associated diseases. At the same time there is growing evidence geroprotective properties of vitamin D.

In this review, described in detail the possible mechanisms by which vitamin D affects differentiation, cell proliferation and apoptosis, and describes the potential benefits of this vitamin in the fight against aging and age-related diseases.

Keywords: vitamin D, aging, telomeres, telomerase, cardiovascular diseases.

ЗПТ – заместительная почечная терапия
СКВ – системная красная волчанка

СРБ – С-реактивный белок
ЦЗК (анг. CDK) – циклин-зависимые киназы

Как известно, витамин D является жирорастворимым витамином. Основное его количество вырабатывается в коже во время пребывания на солнце, когда из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетового излучения (длина волны 290–320 нм) образуется витамин D₃ [1]. Для достижения биологических эффектов витамин D должен претерпеть два процесса гидроксирования. Первый этап происходит в печени, где витамин D₂ и D₃ при участии фермента 25-гидроксилазы преобразуются в 25-гидроксивитамин D. Второй этап происходит в почках и зависит от концентрации кальция и фосфора: при дефиците микроэлементов в митохондриях проксимальных извитых канальцев при помощи CYP27B1 образуется 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D) или кальцитриол; при нормальной или повышенной концентрации в крови при помощи CYP24A1 образуется 24,25(OH)₂D – этот метаболит неактивный, основная его роль заключается в дезоксидации, т.е. в удалении избыточного поступления витамина D из организма. Активная форма витамина D и витамин D-связывающий белок (DBP) затем транспортируется в различные органы для дальнейшего метаболизма.

В России физиологическая потребность в витамине D для здоровых взрослых и детей одинакова и составляет 10 мкг/сут (400 МЕ/сут) [2]. Следует помнить о том, что в силу физиологических особенностей лицам старше 60 лет рекомендуется увеличить прием витамина D до 15 мкг/сут

(600 МЕ/сут), а беременным и кормящим женщинам – до 12,5 мкг/сут (500 МЕ/сут). Верхний допустимый уровень потребления витамина D в сутки составляет 50 мкг (2000 МЕ).

Причины дефицита витамина D

Витамин D содержится в таких продуктах питания, как жирные сорта рыбы (сельдь, лосось, тунец), масло печени рыб, говяжья печень, сыр, желтки яиц. Несмотря на то, что перечисленные продукты достаточно часто встречаются в рационе, вклад алиментарного пути поступления витамина в общий уровень содержания в организме является небольшим [3].

Низкий уровень витамина D в сыворотке крови отмечается у 1/3–1/2 здорового населения среднего и пожилого возраста [4]. Среди основных причин дефицита витамина D следует отметить следующие [5]:

1. *Низкий уровень инсоляции.* Особенно данная проблема актуальна для России, большая часть которой расположена выше 35 параллели – из-за более острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере в период с ноября по март кожа практически не вырабатывает витамин D. Кроме того, мировые тенденции по уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, которые снижают синтез витамина D в коже на 95–98%, вносят существенный вклад, увеличивая число витамин-D-дефицитных состояний.

Особого внимания заслуживают люди, которые ограничивают пребывание на солнце по религиозным причинам (мужчины и женщины, которые носят длинные одежды и головные уборы); лица, вынужденные постоянно находиться в помещении в силу физиологических особенностей (пожилые, инвалиды) [6].

2. *Повышенная физиологическая потребность* (беременные, кормящие женщины, пожилые лица). В частности, у пожилых людей чаще диагностируется недостаток витамина D, поскольку в силу возрастных особенностей кожа обладает меньшей способностью к синтезу витамина D. Кроме того, пожилые люди больше времени проводят в помещении и достаточно часто имеют недостаточное поступление витамина D с пищей.

3. *Строгое вегетарианство, при котором исключается алиментарное поступление продуктов, богатых витамином D.*

4. *Аллергия на молочный белок, непереносимость лактозы.*

5. *Избыточная масса тела.* Лица с индексом массы тела ≥ 30 имеют меньшую концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови по сравнению с нетучными людьми [7]. Следует помнить о том, что ожирение не влияет на способность кожи синтезировать витамин D, но большое количество подкожного жира приводит к депонированию витамина D в подкожно-жировой клетчатке, что делает его недоступным для центрального кровотока и последующих метаболических преобразований.

6. *Недостаточное поступление с продуктами питания, синдром мальабсорбции* (в том числе после бариатрических операций), при которых нарушается всасывание и переваривание жиров. Поскольку витамин D является жирорастворимым витамином, его поглощение напрямую зависит от состояния кишечника. Всасывание жиров связано с различными заболеваниями, в том числе с заболеваниями печени, муковисцидозом, целиакией и болезнью Крона, а также неспецифическим язвенным колитом, когда подвздошная кишка воспалена [8].

7. *Нефротический синдром*, при котором происходит избыточная экскреция витамина D с мочой.

8. *Лекарственные препараты*, прием которых может оказать влияние на метаболизм витамина D и переход его в неактивные формы (глюкокортикоиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, противоэпилептические препараты).

9. *Темный цвет кожи.* Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что у лиц с темным цветом кожи уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже, чем у представителей европеоидной расы [7]. Это объясняется тем, что у представителей негроидной расы в эпидермальном слое содержится больше меланина. Последний, в свою очередь, уменьшает способность кожи синтезировать витамин D под действием солнечных лучей.

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; проф. каф. факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Свиштунов Андрей Алексеевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., первый проректор ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Заболевания, обусловленные дефицитом витамина D

Клинические признаки дефицита витамина D очень многообразны. Безусловно, основным биологическим эффектом витамина D служит регуляция фосфорно-кальциевого обмена. В случае крайней формы недостатка витамина D развиваются рахит и остеомаляция. В свою очередь, продолжительный период недостатка витамина D связан с остеохондрозом и увеличением риска переломов костей [9]. Кроме того, результаты клинических исследований свидетельствуют об ассоциативных связях между дефицитом витамина D и аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз), инфекциями верхних дыхательных путей, туберкулезом, резистентностью к инсулину и сахарным диабетом II типа, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических сосудов), онкологическими заболеваниями (рак ободочной и прямой кишки, предстательной железы), депрессией, биполярным расстройством и шизофренией [1–16].

В то же время имеются отдельные клинические исследования, свидетельствующие о том, что добавление к терапии витамина D улучшает клинические исходы и течение ряда заболеваний, среди которых туберкулез, рассеянный склероз, депрессивные расстройства и шизофрения [17–20].

Витамин D, старение и заболевания, ассоциированные с возрастом

Дефицит витамина D встречается практически у всех пожилых людей, особенно у тех, которые вынуждены постоянно находиться дома или в домах престарелых [6, 21]. В то же время в этой категории пациентов достаточно часто встречаются так называемые возраст-ассоциированные заболевания, среди которых особое место занимают болезни сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет II типа, остеопороз. Учитывая тот факт, что витамин D оказывает важное влияние на жизнеспособность клеток, можно предположить, что дефицит витамина D способен увеличить скорость процессов старения.

В настоящее время известно несколько клеточных механизмов, которые свидетельствуют о важной роли витамина D в процессах клеточного старения.

Влияние на клеточную пролиферацию

Установлено, что витамин D играет ключевую роль в процессах клеточной пролиферации посредством белков, задействованных в фазе G1/S клеточного цикла [22]. К числу таких белков относят циклины, циклин-зависимые киназы (ЦЗК, англ. cyclin-dependent kinases, CDK), ингибиторы ЦЗК p21 и p27 (иЦЗК, англ. CDK inhibitor protein, CKI, CDI, CDKI). В результате активации p21 и p27 происходит снижение активности циклинов D₁₋₃, которые теряют способность фосфорилировать белок Rb. Белок pRb

Контактная информация:

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России; тел.: +7-915-078-7754; e-mail: r.n.shepel@mail.ru

задействован в процессах G1-чекпойнта – механизмах, способных останавливать клеточный цикл в ответ на различные повреждения.

Напомним, клеточный цикл эукариотической клетки состоит из четырех фаз:

- G1 – синтез мРНК, белков, других клеточных компонентов. Из G1 клетки могут переходить в стадию покоя G0 (у дифференцировавшихся клеток, которые более не делятся), дифференцировку или в апоптоз;
- S – репликация ДНК;
- G2 – исправление ошибок, возникших в процессе репликации;
- M – клеточное деление (митоз).

Гипофосфорилирование белка Rb препятствует переходу клетки из фазы G1 в фазу S, тем самым оказывая влияние на конечную дифференцировку клеток, ингибирование пролиферации и клеточное старение в целом [22]. Кроме того, витамин D может влиять на механизмы клеточного деления посредством регуляции экспрессии трансформирующего ростового фактора-бета (англ. Transforming growth factor beta, TGF- β), p53, транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B).

Влияние на апоптоз

В настоящее время нет единого механизма, который объяснял бы индуцирование витамином D каскада реакций, приводящих к апоптозу. Апоптоз контролируют гены, кодирующие белки с про- и антиапоптотической активностью. Одними из таких белков являются белки семейства Bcl-2 [23], представители которого обладают способностью как потенцировать (BAX, BAK и BAD), так и блокировать развитие апоптоза (BCL-2 и BCL-XL). Эти процессы происходят преимущественно посредством регуляции образования свободных радикалов и изменения проницаемости внутриклеточных мембран. Белки семейства Bcl-2 локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, на мембране клеточного ядра и митохондрий [24]. Повышенный уровень Bcl-2 способствует выживаемости клеток при отсутствии необходимых факторов роста, ингибирующих апоптоз. Это происходит даже при наличии стимулов-индукторов апоптоза (радиация, фактор некроза опухоли, тепловой шок, химиотерапевтические препараты). Вместе с тем результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что витамин D ингибирует транскрипцию антиапоптотических белков (BCL-2 и BCL-XL) или индукцию экспрессии проапоптотических белков (BAX, BAK, BAD) [22].

Влияние на минеральный обмен

Еще один механизм, который может объяснить роль витамина D в процессах клеточного старения, это влияние на регуляторы фосфорно-кальциевого обмена – морфогенетические белки фибробластов-23 (FGF-23) и фактор Klotho [25]. Дефекты этих структур могут служить причиной преждевременного фенотипического старения. Витамин D посредством взаимодействия с рецептором кальцитриола (VDR) индуцирует экспрессию FGF-23. FGF-23 представляет собой белок, который обладает фосфатурическим эффектом и реализует свои эффекты, связываясь со сложным рецептором, состоящим из собственно FGF-рецептора (FGFR1, FGFR3 и /или FGFR4) и ко-рецептора Klotho (трансмембранного протеина). Установлено, что уровень белка Klotho в организме с возрастом существенно

снижается. Кроме того, доказана роль белка Klotho в регуляции механизмов старения [26–28]. Генетически модифицированные мыши, в организме которых уровень белка Klotho был повышен в течение всей жизни, жили на треть дольше своих диких собратьев. Мыши с дефицитом белка Klotho быстро старели, у них стремительно развивался атеросклероз и кальциноз.

В других исследованиях на мышах удалось установить вовлеченность инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в цепи FGF-23-Klotho – у мышей с дефицитом белка фибробластов-23 (FGF-23) и фактора Klotho регистрировалась гипогликемия и повышенная чувствительность к инсулину [29]. В противоположность этому, у трансгенных мышей с избыточной экспрессией указанных белков регистрировалась умеренная устойчивость к инсулину и большая продолжительность жизни по сравнению с группой контроля. Более того, существуют данные о том, что фактор Klotho обладает способностью ингибировать сигнальный путь Wnt [29]. Напомним, что сигнальный путь Wnt регулирует эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей [30].

Витамин D и длина теломер

Теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких последовательностей гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, Г – гуанин) и специфических белков (комплекс shelterin и вспомогательные белки) [31]. Длина теломерного участка у человека составляет от 5 000 до 20 000 пар нуклеотидов (п.н.) [32]. В процессе клеточного деления происходит уменьшение длины теломер на 100–200 п.н., что приводит к их прогрессирующему укорочению. Когда длина теломер достигает менее 2 000 п.н., наступает резкое изменение метаболизма клетки, за которым следует ее гибель. Это влечет за собой снижение функций органов и систем организма. Теломеры никаких белков не кодируют. Тем не менее они выполняют ряд важных функций, среди которых сохранение целостности генома эукариотической клетки путем защиты от слияния концов хромосом, обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке, влияние на экспрессию генов, определение репликационного потенциала клетки и многие другие [33].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о связи между длиной теломер и риском развития артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза, инфаркта миокарда, сахарного диабета, ожирения, инсульта, онкологических заболеваний [34–38]. В этой связи становится актуальным поиск путей, благодаря которым удалось бы повлиять на скорость укорочения теломер/активность теломеразы и тем самым предупредить развитие возраст-ассоциированных заболеваний и процессов старения.

Витамин D снижает концентрацию медиаторов системного воспаления, таких как интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли-альфа [39]. Кроме того, иммуносупрессивные свойства витамина D подтверждает обратная зависимость между его концентрацией в плазме крови и уровнем маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ) [40]. Рецепторы витамина D экспрессируются повсеместно (Т- и В-лимфоциты, моноциты, естественные клетки-киллеры) и посредством снижения уровня цитокинов и других провоспалительных факторов витамин D оказывает стойкое противовоспалительное и антипролиферативное действие [41, 42]. Таким образом, витамин D способен косвенно снизить скорость истощения теломер, что подтверждает ряд клини-

ческих исследований. Результаты наиболее интересных из них, с точки зрения авторов, приведены ниже.

Одним из пилотных исследований, подтверждающих влияние витамина D на длину теломер, является работа под руководством J. Drent Richards [43]. В исследовании приняли участие 2160 женщин в возрасте 18–80 лет (средний возраст участников 49,4 года). После поправок на возраст и другие параметры (менопауза, проведение гормонозаместительной терапии, физическая активность, сезонные колебания витамина D и пр.) была установлена прямая корреляционная связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и длиной теломер лейкоцитов. Разница в длине теломер у лиц с самой высокой концентрацией витамина D ($124 \pm 37,3$ нмоль/л) и самой низкой ($40,9 \pm 11$ нмоль/л) концентрацией витамина D составила 107 пар оснований ($p=0,0009$), что эквивалентно 5 годам старения теломер в исследуемой выборке пациентов. Кроме того, авторы проанализировали субпопуляцию 700 женщин, которые использовали добавки витамина D. В этой группе длина теломер также оказалась больше в группе женщин, употреблявших добавки витамина D, чем у женщин, которые не использовали добавки витамина D, однако это различие не было статистически значимым.

Связь «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов» впоследствии подтверждена у 1424 женщин в рамках исследования Nurses' Health Study (NHS) – у пациентов с высоким содержанием витамина D в плазме крови отмечалась большая длина теломер лейкоцитов ($p=0,02$) [44]. Кроме того, в рамках указанного исследования авторы установили, что общее потребление кальция является важным модификатором связи «концентрация витамина D – длина теломер лейкоцитов», так как большая длина теломер регистрировалась у лиц с низким потреблением кальция.

Ряд ученых полагают, что дефицит витамина D выступает в качестве возможного триггера в развитии и прогрессировании системной красной волчанки (СКВ) в связи с тем, что пациенты с СКВ вынуждены избегать солнечных лучей, риск развития витамин-D-дефицитных состояний встречается чаще среди больных СКВ, чем в общей популяции (особенно афро-американцев с СКВ, у которых особенности пигментации кожи препятствуют преобразованиям одних форм витамина D в другие) [45]. Наличие связи между витамином D и длиной теломер подтверждает работа группы ученых под руководством Hoffecker В.М., которые исследовали 59 афро-американских женщин, больных СКВ (средний возраст $39,86 \pm 11,58$ года) [46]. После поправки на возраст и пол установлено, что у больных СКВ длина теломер была значительно короче ($0,526 \pm 0,022$), чем у пациентов контрольной группы ($0,581 \pm 0,017$, $p=0,0485$), что свидетельствует о более интенсивном процессе старения клеток в группе пациентов с СКВ. Авторы работы считают, что увеличение уровня 25(ОН)D у афро-американцев с СКВ может быть полезно в отношении поддержания длины теломер и предотвращения старения клеток и, следовательно, возраст-зависимых заболеваний.

Окислительный стресс и хроническое воспаление значительно уменьшают активность теломеразы и увеличивают скорость укорочения теломер. В свою очередь ожирение представляется состоянием хронического воспаления и повышенного окислительного стресса. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что у лиц с ожирением определяется меньшая длина теломер, что косвенно свидетельствует о том, что ожирение ускоряет старение клеток и предрасполагает к развитию возраст-ассоциированных заболеваний [47–50]. Теломераза представляет собой фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу

цепи ДНК на участках теломер и поддерживающий длину теломер и репликационный потенциал клеток [51]. Важно отметить, что увеличение активности теломеразы влияет не только на длину теломер. Данные исследований, проведенных на мышинных моделях свидетельствуют о том, что дефицит теломеразы связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [52–55]. Влияние концентрации витамина D в крови на активность теломеразы у афро-американцев с избыточной массой тела было изучено в исследовании под руководством Haidong Zhu [56]. В рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования участников афро-американской расы рандомизировали в 2 группы: участники 1-й принимали плацебо, участники 2-й группы – витамин D (60 000 МЕ/месяц, что эквивалентно приблизительно 2000 МЕ/сут). В результате установлено, что уровень сывороточного 25(ОН)D увеличился с $40,7 \pm 15,7$ до $48,1 \pm 17,5$ нмоль/л ($p=0,004$) в группе плацебо и с $35,4 \pm 11,3$ до $103,7 \pm 31,5$ нмоль/л ($p<0,0001$) в группе участников, которые принимали витамин D. Кроме того, во 2-й группе участников активность теломеразы в периферических мононуклеарных клетках крови увеличилась на 19,2% по сравнению с исходными показателями ($1,56 \pm 0,29$ произвольных единиц до $1,86 \pm 0,42$ произвольных единиц соответственно; $p<0,0001$). Данная зависимость отмечалась после поправки на возраст, пол и индекс массы тела ($p=0,039$). Активность теломеразы в периферических мононуклеарных клетках крови в группе плацебо не изменилась ($1,43 \pm 0,26$ произвольных единиц – в начале исследования и $1,46 \pm 0,27$ произвольных единиц – в конце исследования; $p=0,157$). Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что прием витамина D значительно увеличил активность теломеразы в периферических мононуклеарных клетках крови у афро-американцев с избыточной массой тела. Авторы уверены, что данная зависимость может играть важную роль в борьбе со старением клеток и предотвращении развития ожирения. Несмотря на это, в рамках указанного исследования не определялась динамика длины теломер, что несколько ограничивает правомерность заключений исследователей.

Особая группа пациентов в практике врача любой специальности – это пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии (ЗПТ). На 31.12.2011 г. в России ЗПТ получали 28 548 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, при этом темп прироста этой группы пациентов в нашей стране по-прежнему опережает среднемировые значения [57]. Нарушения функции почек, возникающие при гипертонической болезни (относящейся к возраст-зависимым заболеваниям), чаще являются следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать прогрессированию болезни и нефросклероз, как правило, становится конечной точкой этого процесса. Существуют данные о том, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, имеют меньшую длину теломер по сравнению с группой контроля [58]. Оценить потенциальную защитную роль активного витамина D на длину теломер при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, решили ученые во главе с Merce Borrás [59]. В ходе ретроспективного исследования случай-контроль в очередной раз подтвержден факт: длина теломер у пациентов, находящихся на гемодиализе, меньше по сравнению с группой контроля ($8,8 \pm 1,51$ тыс. пар оснований и $10,48 \pm 2,92$ тыс. пар оснований соответственно; $p=0,0001$). Кроме того, было установлено, что пациенты, находящиеся на ЗПТ и получавшие витамин D, имели большую длину теломер по сравнению с пациентами на гемодиализе, в схемах лечения которых витамин D не был за-

действован (9,5±0,2 тыс. пар оснований и 8,4±0,2 тыс. пар оснований соответственно; $p=0,003$).

Заключение

Хроническое воспаление и окислительный стресс являются ключевыми факторами, определяющими биологию старения [60]. Одной из главенствующих теорий в настоящее время служит теломерная теория старения. Ряд факторов, усиливающих окислительный стресс и воспаление, относятся к генетическим или немодифицируемым. Другие – модифицируемые, являются не менее важными и привлекают внимание научной общественности в связи с тем, что, оказывая влияние на них, можно предотвратить ряд социально значимых заболеваний. К числу таких факторов относятся курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и пр., негативное влияние которых ассоциируется с укорочением теломер [61–63]. В то время как вышеперечисленные

привычки образа жизни являются трудно корригируемыми, повышение концентрации витамина D посредством приема добавок к питанию и/или увеличению времени пребывания под открытым солнечным светом не составляет больших трудностей. Это оправдано тем, что ряд клинических исследований свидетельствует о связи между уровнем сывороточного витамина D, длиной теломер и активностью теломеразы. В настоящее время существуют данные, свидетельствующие о новом плеiotропном эффекте витамина D – о потенциальной пользе в борьбе со старением и возрастными заболеваниями. Несмотря на это, очевидна необходимость проведения дополнительных крупных клинических исследований, позволяющих установить механизмы влияния витамина D на процессы предотвращения возраст-ассоциированных заболеваний и замедления старения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holick M, MacLaughlin J, Clark M, Holick S. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 2010;210:203-205. doi: 10.1126/science.6251551
- The norms physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation. *Metodicheskie rekomendatsii*. MR 2.3.1.2432 - 08 (18.12.2008) 41 p. Russian (Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432 - 08 (от 18 декабря 2008 г.) 41 с.)
- National Institute of Health. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. Доступно по: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> Ссылка активна на 15.04.2016 г.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81: 353–373. doi: 10.4065/81.3.353
- Федеральные клинические рекомендации "Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика". 2015 г. 15 октября 2015 г. Доступно по: <http://www.endocrinetr.ru/science/public/consenss/932/> Ссылка активна на 15.04.2016 г.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67: 373–378. doi: 10.1210/jcem-67-2-373
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:176-183. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f4d2f3
- Lai L, Lucas R, Clements M, Roddam A, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *J Clin Invest*. 1990; 85: 1296-1303. PMID: 20540727
- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003;327:316. doi: 10.1136/bmj.327.7410.316
- Ginde A, Mansbach K, Camargo CJ. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 384-390. doi: 10/1001/archinternmed.208.560
- Nnoaham K, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2008; 37: 113-119. doi: 10.1093/ije/dym247
- Pittas A, Lau J, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2017–2019. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
- Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1540-1544. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.06.067
- Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer*. 2011; 128: 1414-1424. doi: 10.1002/ijc.25439
- Cherniack E, Troen B, Florenz H, Roos B, Levis S. Some new food for thought: the role of vitamin D in the mental health of older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2009; 11: 12-19. PMID: 19187703
- Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Ageel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SU-CCINCT. A randomized placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 22. doi: 10.1186/1471-2334-13-22
- Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation of symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med*. 2008; 264: 599–609. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02008.x
- Grath J, Saari K, Hakko H. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth-cohort study. *Schizophr Res*. 2004; 67: 237-245. doi: 10.1016/j.schres.2003.08.005
- Myhr K. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 286: 104–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2009.05.002>
- Gloth FM, III, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995; 274: 1683–1686. doi: 10.1001/jama.1995.03530210037027
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7: 684-700. doi: 10.1038/nrc2196
- Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, et al. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm*. 2002; 64: 357-406. PMID:11898396
- Nakagawa K., Yamamura K., Maeda S, et al. Bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer*. 1994; 74: 1720–1724. doi: 10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1720::AID-CNCR2820740613>3.0.CO;2-T
- Lanske B, Razzaque MS. Mineral metabolism and aging: the fibroblast growth factor 23 enigma. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007; 16: 311-318. doi: 10.1097/MNH.0b013e3281c55eca
- Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice. *Matrix Biology*. 2004; 23 (7): 421-432. doi: 10.1016/j.matbio.2004.09.007

27. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 2004; 113 (4): 561-568. doi: 10.1172/JCI19081
28. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390: 45-51. doi: 10.1038/36285
29. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem*. 2008; 389: 233-241. doi: 10.1515/BC.2008.028
30. Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Levin ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH (October 2005). «Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis». *Nature*. 437 (7063): 1370-1375. doi: 10.1038/nature04108
31. Драпкина ОМ, Шепель РН. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and age-related diseases: reality and prospects. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11(3): 309-316. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и возраст-ассоциированные болезни: реалии и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(3): 309-316.) doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-3-309-316>
32. Драпкина ОМ, Шепель РН. Telomere length and cardiovascular diseases: focus on chronic psychological stress. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015; 2: 48-53. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания: акцент на хронический психологический стресс. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2015; 2: 48-53.)
33. Драпкина ОМ., Шепель РН. Sleep duration: modern view of the problem from the standpoint of a cardiologist. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11(4): 413-419. (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Продолжительность сна: современный взгляд на проблему с позиций кардиолога. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11(4): 413-419.) doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-413-419>
34. Драпкина ОМ, Шепель РН. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arteriial'naya gipertenziya*. 2013; 19(4): 290-298. (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19(4): 290-298.)
35. Драпкина ОМ, Шепель РН. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2014; 54(4): 60-67. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология*. 2014; 54(4): 60-67.) doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.10.85-89>
36. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010; 33: 414-420. doi: 10.2337/dc09-1124
37. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. *Sleep*. 2008; 31: 619-626. PMID: PMC2398753
38. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*. 2009; 32(3): 259-301. PMID: PMC2647783
39. Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem*. 1992; 49: 26-31. doi: 10.1002/jcb.240490106
40. Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 1998; 62: 193-198. PMID: 9501950
41. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15: 2579-2585. doi: 10.1096/fj.01-0433rev
42. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med*. 2002;8:174-179. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02294-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02294-3)
43. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 1420-1425. PMID: PMC2196219
44. Liu JJ, Prescott J, Giovannucci E, Hankinson SE, Rosner B, Han J, et al. Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length. *Am J Epidemiol*. 2013; 177: 1411-1417. doi: 10.1093/aje/kws435
45. Kamen DL, Aranow C (2008) The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 10: 273-280. PMID: 18662506
46. Hoffecker BM, Raffield LM, Kamen DL, Nowling TK. Systemic lupus erythematosus and vitamin D deficiency are associated with shorter telomere length among African Americans: a case-control study. *PLoS One*. 2013; 8:e63725. doi: 10.1371/journal.pone.0063725
47. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005; 366: 662-664.
48. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005; 111: 2171-2177. doi: 10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B
49. Kim S, Parks CG, DeRoo LA, Chen H, Taylor JA, Cawthon RM, et al. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 816-820. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0935
50. Lee M, Martin H, Firpo MA, Demerath EW. Inverse association between adiposity and telomere length: The Fels Longitudinal Study. *Am J Hum Biol*. 2011; 23: 100-106. doi: 10.1002/ajhb.21109
51. Драпкина ОМ, Шепель РН. Telomeres and telomerase complex. The main manifestations of the genetic fault. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2015; 1: 70-77. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015; 1: 70-77.) doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-70-77>
52. Perez-Rivero G, Ruiz-Torres MP, Rivas-Elena JV, Jerkic M, Diez-Marques ML, Lopez-Novoa JM, et al. Mice deficient in telomerase activity develop hypertension because of an excess of endothelin production. *Circulation*. 2006; 114: 309-317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611111
53. Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23: 1831-1837. PMID: 16148606
54. Leri A, Franco S, Zacheo A, Barlucchi L, Chimenti S, Limana F, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J*. 2003; 22: 131-139. doi: 10.1093/emboj/cdg013
55. Franco S, Segura I, Riese HH, Blasco MA. Decreased B16F10 melanoma growth and impaired vascularization in telomerase-deficient mice with critically short telomeres. *Cancer Res*. 2002; 62: 552-559.
56. Zhu H, Guo D, Li K, Pedersen-White J, Stallmann-Jorgensen IS, Huang Y, et al. Increased telomerase activity and vitamin D supplementation in overweight African Americans. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36: 805-809. doi: 10.1038/ijo.2011.197
57. Бикбов ВТ, Томила НА. Status replacement therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2009 years. Report to the Russian Register of renal replacement. *Nefrologiya i dializ*. 2014; 16(1): 11-127. Russian (Бикбов В.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ*. 2014; 16(1): 11-127.)
58. Ramirez R, Carracedo J, Soriano S, et al. Stress-induced premature senescence in mononuclear cells from patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 353-359. PMID: 15685514
59. Borrás M, Panizo S, Sarro F, Valdivielso JM, Fernandez E. Assessment of the potential role of active vitamin D treatment in telomere length: a case-control study in hemodialysis patients. *Clin Ther*. 2012;34:849-856. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.016>
60. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408: 239-247. doi: 10.1038/35041687
61. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005; 366: 662-664. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66630-5

62. Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet*. 2004; 363: 507-510. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15535-9
63. Драпкина ОМ, Шепель РН. Physical inactivity is a disease of the century: physical inactivity as risk factor for diseases of the cardiovascular system and premature aging. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2015; 3: 53-58. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Гиподинамия – болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2015; 3: 53-58.)

Поступила 09.04.2017