

ВИТАМИН D — ВОПРОСЫ ВСАСЫВАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА



© Е.А. Пигарова^{1*}, Л.К. Дзеранова¹, Д.А. Яценко²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

За последние десятилетия мы стали свидетелями многих замечательных достижений в понимании влияния витамина D на здоровье человека. Наблюдается экспоненциальный рост новых данных, охватывающих как фундаментальную биологию витамина D, так и клинические последствия дефицита и эффекты дополнительного приема витамина D. Данный обзор литературы подготовлен для объединения и интерпретации имеющихся в настоящее время научных данных о механизмах всасывания витамина D с акцентом на поглощение витамина D через апикальную мембрану энтероцитов при различной патологии ЖКТ. Рассмотренные исследования выявили некоторые отличительные аспекты биодоступности витамина D, которые следует учитывать при лечении или профилактике дефицита витамина D у пациентов с синдромами мальабсорбции, особенно в активной фазе заболевания. Более того, недавние эксперименты *in vivo* и исследования *in vitro* продемонстрировали, что абсорбция витамина D представляет собой не простой процесс диффузии, как предполагалось ранее, а скорее механизм, в котором участвуют также мембранные множественные переносчики. Поддержание или улучшение потребления витамина D с помощью диеты или повышенного пребывания на солнце проблематично, поэтому эффективным и безопасным подходом к улучшению статуса витамина D может выступать его пероральный прием. Витамин D3 является рекомендуемой формой как для профилактики, так и для лечения дефицита витамина D, что связано с более стабильной фармакокинетикой. Всасывание витамина D улучшается при приеме витамина D с небольшим количеством жиросодержащей пищи и среднецепочечными триглицеридами. При синдромах мальабсорбции оптимальным является повышение общепопуляционных доз витамина D в 2–3 раза как для профилактики, так и для лечения дефицита и недостаточности. В то время как дефицит витамина D более распространен среди людей с заболеваниями ЖКТ, данные не смогли установить, является ли связь причинно-следственной или результатом кишечного воспаления и синдрома мальабсорбции. Однако благодаря пониманию механизмов действия витамина D появляются доказательства того, что его дефицит может непосредственно быть связан с тяжестью заболевания, частично с этиологией или патогенезом самого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холекальциферол; витамин D; среднецепочечные триглицериды; всасывание; синдром мальабсорбции; кишечник; Витаминкид3.

ABSORPTION AND METABOLISM OF VITAMIN D IN HEALTH AND IN GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

© Ekaterina A. Pigarova^{1*}, Larisa K. Dzeranova¹, Diana A. Yatsenko²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Over the past decades, we have witnessed many remarkable advances in understanding the impact of vitamin D on human health. There is an exponential growth of new data covering both the fundamental biology of vitamin D and the clinical implications of deficiency and the effects of vitamin D supplementation. This literature review has been prepared to combine and interpret the current scientific evidence on the mechanisms of vitamin D absorption, with a focus on vitamin D absorption through the apical membrane of enterocytes in various pathologies of the gastrointestinal tract. Reviewed studies have identified some distinctive aspects of vitamin D bioavailability that should be considered in the treatment or prevention of vitamin D deficiency in patients with malabsorption syndromes, especially in the active phase of the disease. Moreover, recent *in vivo* experiments and *in vitro* studies have demonstrated that vitamin D absorption is not a simple diffusion process as previously thought, but rather a mechanism that also involves multiple membrane transporters. Maintaining or improving vitamin D intake through diet or increased sun exposure is problematic, so oral supplementation may be an effective and safe approach to improving vitamin D status. Vitamin D3 is the recommended form for both prevention and treatment of vitamin D deficiency, which is associated with more stable pharmacokinetics. Vitamin D absorption is improved when vitamin D is taken with a small amount of fat-containing food and medium chain triglycerides. In malabsorption syndromes, it is optimal to increase the general population doses of vitamin D by 2–3 times both for prevention and for the treatment of deficiency and insufficiency. While vitamin D deficiency is more common among people with gastrointestinal disease, data have not been able to establish whether the relationship is causal or the result of intestinal inflammation and malabsorption syndrome. However, owing to the understanding of the mechanisms of action of vitamin D, there is evidence that its deficiency can be directly related to the severity of the disease, and partly to the etiology or pathogenesis of the disease itself.

KEYWORDS: cholecalciferol; vitamin D; medium chain triglycerides; absorption; malabsorption syndrome; intestine; Vitaminkid3.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2022

Received: 01.03.2022. Accepted: 15.04.2022.

Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №1. – С. 123-133

doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>

Obesity and metabolism. 2022;19(1):123-133



ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия мы стали свидетелями многих замечательных достижений в понимании влияния витамина D на здоровье человека. Наблюдается экспоненциальный рост новых данных, охватывающих как фундаментальную биологию витамина D, так и клинические последствия дефицита и эффекты дополнительного приема витамина D. Данный обзор литературы представляет аналитические данные по особенностям метаболизма и всасывания витамина D в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Витамин D поступает в организм двумя путями: через синтез в коже под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения из предшественника 7-дегидрохолестерина в холекальциферол (D3), а также с пищей в виде животного происхождения холекальциферола (D3) и растительного эргокальциферола (D2). D2 и D3 объединяются общим термином — витамин D. Кожный синтез является основным фактором, влияющим на статус витамина D у большинства людей и составляющим порядка 80% от объема его в организме. Ограниченное количество продуктов богато витамином D. Это продукты животного происхождения (рыба, мясо, яйца и молочные продукты), в которых могут содержаться как витамин D, так и 25(OH)D. В некоторых продуктах животного происхождения содержание витамина D может быть увеличено за счет его добавления в корма для животных или сами пищевые продукты (табл. 1).

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Метаболические пути являются общими для обеих форм витамина D (D2 и D3) и включают 25-гидроксилирование до кальцидиола (25(OH)D) ферментами печени CYP2R1 и CYP27A1 (цитохром P450-ассоциированными 25-гидроксилазами), а также второе гидроксилирование в положении 1 α до активного метаболита 1,25-дигидрокси-витамина D (кальцитриола, 1,25(OH)2D), катализируемого ассоциированной с цитохромом P450 1 α -гидроксилазой (CYP27B1), ферментом, присутствующим в почках, но также и в других экстракренальных тканях [3, 4]. Благодаря наличию обратной отрицательной связи метаболическая активация и связанный с ней катаболизм витамина D строго регулируются. Положительную регуляцию синтеза 1,25(OH)2D осуществляют паратгормон (ПТГ) и уровень кальция, а отрицательную — уровень фосфатов и фактор роста фибробластов-23 (FGF-23). Все эти факторы оказывают влияние на активность фермента 1 α -гидроксилазы, находящейся в почках [4].

В отличие от почечной CYP27B1, экстракренальные формы фермента, которые опосредуют многочисленные плеiotропные эффекты, не регулируются с помощью передачи сигналов от ПТГ, FGF-23, кальция или фосфатов, но стимулируются различными другими регуляторными факторами, что зависит, безусловно, от конкретной функции. Регуляция экстракренальной 1 α -гидроксилазы сильно зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D [5, 6].

Оба метаболита, 25(OH)D и 1,25(OH)2D, транспортируются в кровотоке белком-носителем, связывающим витамин D (DBP). Более высокая аффинность к этому транспортеру среди всех метаболитов характерна для

Таблица 1. Содержание витамина D в различных продуктах питания. Составлено на основе [1, 2]

Естественные пищевые источники витамина D	МЕ витамина D (D2 или D3)
Дикий лосось	600–1000 МЕ на 100 г
Лосось, выращенный на ферме	100–250 МЕ на 100 г
Сельдь	294–1676 МЕ на 100 г
Сом	500 МЕ на 100 г
Консервированные сардины	300–600 МЕ на 100 г
Консервированная макрель	250 МЕ на 100 г
Консервированный тунец	236 МЕ на 100 г
Рыбий жир	400–1000 МЕ на 1 ст. ложку
Грибы, облученные УФ	446 МЕ на 100 г
Грибы, не облученные УФ	10–100 МЕ на 100 г
Сливочное масло	52 МЕ на 100 г
Молоко	2 МЕ на 100 г
Молоко, обогащенное витамином D	80–100 МЕ на стакан
Сметана	50 МЕ на 100 г
Яичный желток	20 МЕ в 1 шт.
Сыр	44 МЕ на 100 г
Говяжья печень	45–15 МЕ на 100 г

25(OH)D [7, 8]. Деградация обоих метаболитов катализируется мультикаталитическим ферментом, CYP24A1, приводит к 24-гидроксилированию, образованию 24,25(OH)2D и 1,24,25(OH)3D, с их дальнейшим превращением в кальцитроевую кислоту [3, 4], выведение которой осуществляется через желчь (преимущественно) и мочу. Возможно преобразование циркулирующего кальцидиола в неактивные 1,25(OH)3D-26,23-лактон и 24,25(OH)2D с помощью фермента CYP24A1 [3, 4]. Считается, что этот путь является основным катаболизмом у некоторых видов животных, но не у людей, и с большей частотой обнаруживается у пациентов с гипервитаминозом D [4].

Некоторые метаболиты, такие как 3-эпимеры, открытые в 1994 г., образующиеся при эпимеризации C-3 в кольце А из 25(OH)D, 1,25(OH)2D и 24,25(OH)2D, имеют более слабую биологическую активность, чем 1,25(OH)2D, но более длительное существование в циркуляции [4].

Согласно современным научным знаниям, отраженным в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по вопросу дефицита витамина D 2021 г., уровень 25(OH)D в сыворотке должен составлять от 30 до 60 нг/мл, чтобы избежать долгосрочных негативных последствий для здоровья. Уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл расценивается как дефицит витамина D, уровень между 20–30 нг/мл — как недостаточность витамина D.

На протяжении всего обзора литературы мы указываем, использовались ли в конкретных исследованиях формы витамина D2 или D3, или в других случаях при обсуждении используется витамин D, 25(OH)D и т. д., без цифры, обозначающую конкретную форму, обозначающего конкретную форму, или где имеется в виду общий 25(OH)D, являющийся суммой 25(OH)D2 и 25(OH)D3.

СКЕЛЕТНЫЕ И ЭКСТРАСКЕЛЕТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Гормональные лиганды ядерных рецепторов, такие как кортизол, половые стероиды и гормоны щитовидной железы, способны регулировать большое количество генов. Кальцитриол, активная форма витамина D, является по своим характеристикам полноценным стероидным гормоном. VDR и активирующий фермент витамина D, CYP27B1, экспрессируются во многих клетках и тканях — около 3% транскриптома у мышей и человека находится под прямым или косвенным контролем 1,25(OH)2D. При этом лишь небольшая часть этих генов участвует в кальциевом, фосфатном или костном гомеостазе. Большинство регулируемых генов и функциональных кластеров участвуют в физиологических процессах, таких как развитие клеточного цикла, репарация ДНК, иммунитет, функция эндотелия и метаболизм [2, 3, 6]. Многие исследования нормальных и злокачественных клеток показали, что такая регуляция генов имеет функциональные последствия, такие как ингибирование прогрессирования клеточного цикла и пролиферации клеток (нормальных и злокачественных клеток), дифференцировки клеток (например, иммунных клеток) или другие физиологические реакции, чтобы паттерны экспрессии генов соответствовали клеточным биологическим событиям в *in vitro* и *in vivo* экспериментах на животных [7]. Эти данные хорошо воспроизводимы и подтверждены во многих лабо-

раториях по всему миру с использованием самых разных методов, можно сделать вывод, что действительно эндокринная система витамина D имеет широкий спектр активности.

ВСАСЫВАНИЕ ВИТАМИНА D

Всасывание витамина D обычно оценивают и регистрируют на основе появления его в крови после приема внутрь. Однако концентрация витамина D в циркуляции в конкретный момент времени зависит не только от того, сколько абсорбировано, но и от поглощения и высвобождения другими тканями, превращения в другие метаболиты, в основном 25(OH)D. Следовательно, для оценки биодоступности мы учитываем два основных момента. Во-первых, быстрое всасывание, т. е. появление абсорбированного соединения через несколько часов после приема внутрь, и связанные с ним фармакокинетические параметры. Во-вторых, достигнутые уровни 25(OH)D после однократного или многократного приема.

КИНЕТИКА АБСОРБЦИИ

Кишечная абсорбция всех форм перорального витамина D, оцененная с помощью методов баланса, достаточно высока. Исследования сообщают об абсорбции витамина D3 у здоровых людей от 55 до 99%, при этом абсорбция D2 и D3 форм витамина считается эквивалентной [9]. Максимальная концентрация (C_{max}) и время достижения C_{max} (T_{max}) в плазме после перорального приема витамина D происходит в среднем между 6 и 16 ч [9, 10]. Детальное исследование фармакокинетических параметров после болюсного введения 2800 и 5600 МЕ витамина D3 выявило T_{max} 9 ч, C_{max} 17 и 34 нмоль/л и площадь под кривой концентрации витамина D в плазме (AUC) в течение 2 ч — 872 и 1339 нмоль/ч/л соответственно [11]. Скорость всасывания 25(OH)D2, по-видимому, выше, чем у витамина D3, C_{max} достигается через 4–10 ч после приема внутрь [12, 13].

Armas L.A. и соавт. оценили фармакологические эффекты D3 и D2 путем введения однократной дозы 50 000 МЕ соответствующих форм кальциферолов 20 здоровым добровольцам мужского пола. Оба кальциферола вызывали одинаковое повышение концентрации введенного витамина в сыворотке крови в течение первых 3 дней, что указывало на эквивалентную абсорбцию, но 25(OH)D продолжал повышаться у мужчин, получавших D3, достигая пика через 14 дней, в то время как уровень 25(OH)D в сыворотке быстро снижался у мужчин, получавших D2, и через 14 дней его уровень не отличался от исходного. Авторы предположили, что активность D2 составляет менее одной трети активности D3 [14].

Выраженная в процентном отношении от принятой дозы витамина C_{max} в плазме крови была примерно в 2 раза выше для 25(OH)D3, чем для самого D3 [9]. Это согласуется с различными механизмами абсорбции и постабсорбционного метаболизма витамина D и 25(OH)D. Широкий диапазон сообщаемых в научной литературе параметров (C_{max}, T_{max}, AUC) обусловлен вариациями используемых доз, часто в фармакологическом диапазоне, различиями в дозировании носителя или матрицы,

влиянием исходного статуса витамина D и применяемых методологических подходов к лабораторной диагностике. Учитывая быстрое выведение витамина D из плазмы за счет превращения его в метаболиты, преимущественно в 25(OH)D, во многих исследованиях для оценки биодоступности использовали определение 25(OH)D.

МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ

Перед всасыванием витамин D должен быть высвобожден из пищевой матрицы, т. е. рыбы или рыбьего жира, грибов, в которых он находится. Также ему необходимо вначале попасть в непосредственную близость к щеточной каемке в таком состоянии, чтобы он мог абсорбироваться клетками кишечника. Предполагается, что эффективность абсорбции зависит от множества переменных, включающих пищевую матрицу, состав пищи, активность пищеварительных ферментов и эффективность транспорта через энтероцит.

Витамин D абсорбируется из желудочно-кишечного тракта так же, как и другие жирорастворимые соединения. Он всасывается через энтероцит и высвобождается в лимфатическую систему, встраиваясь в хиломикроны [15]. Связь витамина D с фракцией хиломикронов, появлением в лимфе была продемонстрирована с помощью радиоактивно меченных соединений [15, 16]. Витамин D в хиломикронах может переходить в связь с DBP или следовать за метаболизмом хиломикронов, возможно, высвобождая витамин D непосредственно в ткани и впоследствии поглощаясь печенью в виде остатков хиломикронов.

Ранее абсорбция витамина D через энтероцит считалась пассивным процессом, но более свежие данные свидетельствуют о потенциальной роли ряда переносчиков холестерина, а именно рецепторов-чистильщиков (англ. *scavenger receptors*) класса В типа 1 (SR-BI), CD36 (кластерная детерминанта 36), ABCA1 (АТФ-связывающий кассетный переносчик А1) и NPC1L1 (С1-подобный переносчик Ниманна–Пика 1). Таким образом, всасывание витамина D через эти переносчики может снижаться, как и для холестерина, фитостеролами и длинноцепочечными жирными кислотами, что было подтверждено на экспериментальных моделях [17, 18].

Silva M.C. и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого было определить, участвует ли переносчик холестерина NPC1L1 в абсорбции витамина D. Они исследовали влияние эзетимиба на уровни 25(OH)D в сыворотке через 14 дней после однократного перорального приема 50 000 МЕ витамина D3 у здоровых молодых добровольцев. Эзетимиб не влиял на изменение уровня 25(OH)D в сыворотке через 14 дней после приема холекальциферола. Как уже отмечалось, аналогичные результаты продемонстрированы на живых мышах, что подтверждает мнение о том, что NPC1L1, вероятно, не является критически важным переносчиком витамина D [19, 20]. В настоящее время эзетимиб является единственным фармакологическим ингибитором переносчика холестерина, доступным для клинического применения. Вероятно, поэтому до сих пор не проведено клинических исследований, оценивающих влияние ингибирования других переносчиков холестерина, таких как SR-BI и CD36, на всасывание витамина D.

Несомненно, что оба механизма всасывания, пассивный и активный, играют роль в абсорбции витамина D, при этом пассивный транспортный путь преобладает при более высоких дозах, включая фармакологические, а активный мембранный путь более важен при низких количествах витамина в зоне всасывания [15, 21].

Исследования на животных показали, что желчные кислоты могут оптимизировать всасывание витамина D, повышая его включение в смешанные мицеллы [15, 21, 22, 23]. В исследованиях на людях получены более неоднозначные данные. В одном исследовании предполагается, что реакция 25(OH)D на прием добавок витамина D3 была положительно связана с содержанием в рационе мононенасыщенных жирных кислот, что оценивалось с помощью пищевого опросника, и отрицательно — с содержанием полиненасыщенных жирных кислот [23, 24].

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА

Старение, воздействуя на многочисленные физиологические процессы, может прямо или косвенно влиять на всасывание витамина D. В нескольких исследованиях изучалось влияние старения на всасывание витамина D в кишечнике. Фракционное всасывание 3H-меченного витамина D3 было выше у молодых людей по сравнению с пожилыми [25], хотя другие исследования пришли к выводу, что признаков мальабсорбции у пожилых людей нет по сравнению с более молодыми после приема 50 000 МЕ витамина D2 в капсуле, в сыре (5880 МЕ) или воде (32750 МЕ). В исследованиях доза-ответ не получено доказательств различий в кишечной абсорбции между возрастными группами. Суммарно проведенные исследования не подтверждают влияние возраста на всасывание витамина D [25–27].

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ПИЩИ

Было показано, что состав пищи, так называемая пищевая матрица, и особенно содержание в ней жиров, влияет на усвоение витамина D. Этот фактор считается важным, поскольку предполагается, что витамин D первично перед всасыванием должен быть извлечен из пищевой матрицы или добавок, чтобы стать биодоступным, т. е. раствориться в мицеллах.

Предполагается, что липиды улучшают абсорбцию жирорастворимых микрокомпонентов (ЖРМ) за счет нескольких механизмов. Во-первых, они могут способствовать высвобождению ЖРМ из пищевой матрицы, создавая гидрофобную фазу, в которой ЖРМ могут растворяться. Во-вторых, поскольку липиды стимулируют секрецию желчи и, следовательно, выработку мицелл, они могут увеличивать долю мицеллированных ЖРМ, т. е. доступных для всасывания. В-третьих, продукты переваривания липидов, т. е. жирные кислоты, моноглицериды и лизофосфолипиды являются компонентами мицелл, поэтому чем больше липидов переваривается, тем больше мицелл доступно для сольubilизации ЖРМ. Наконец, индуцируя синтез хиломикронов, липиды способны усиливать транспорт ЖРМ за пределы энтероцитов и, таким образом, предотвращать накопление витамина D в энтероцитах [15].

Исследования показывают, что абсорбция витамина D зависит от наличия самой матрицы (пищи) и содержания в ней жиров. Так, всасывание холекальциферола было на 16% выше при приеме с нежирной пищей (10% калорий из жира) по сравнению с отсутствием приема пищи и на 32% выше при употреблении с пищей с высоким содержанием жиров (30% энергии из жира) по сравнению с обезжиренной едой. Однако пища с очень высоким содержанием жиров (50% калорий из жира) была связана с более низкой абсорбцией (-20%) по сравнению с нежирной едой [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что витамин D всасывается с жиром или без него, и, хотя некоторое количество жира в пище может улучшить всасывание витамина D, возможно, за счет стимуляции образования хиломикрон, избыток жира способен всасывание ухудшить. Что касается сравнения между различными типами жирных кислот, в недавнем клиническом исследовании показано, что диеты, богатые мононенасыщенными жирными кислотами, могут повысить эффективность добавок витамина D3 у здоровых пожилых людей, в то время как диеты, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, могут снизить ее [22].

Пищевые волокна также способны влиять на абсорбцию витамина D с помощью нескольких механизмов: через образование мицелл за счет изменения эмульгирования и липолиза триацилглицеринов и, таким образом, высвобождения ЖРМ, встроенных в капли жира, и за счет увеличения вязкости химуса и, таким образом, ограничения диффузии мицелл, содержащих ЖРМ, в границах щеточной каемки энтероцитов [15]. К настоящему времени опубликовано два клинических исследования влияния клетчатки на усвоение витамина D. В первом исследовании сравнивалась скорость исчезновения 25(OH)D, меченного радиоактивным изотопом, в плазме крови у здоровых добровольцев, получавших либо обычную диету, либо диету с высоким содержанием клетчатки (20 г/день). Авторы заметили, что средний период полувыведения 3H-25(OH)D3 из плазмы в группе с высоким содержанием клетчатки составил $19,2 \pm 1,7$ дня, что оказалось значительно короче, чем в группе, получавшей обычный рацион питания ($27,5 \pm 2,1$ дня) [29]. В другом клиническом исследовании существенных различий между обогащенным витамином D пшеничным хлебом с низким содержанием клетчатки (3 г/100 г) и ржаным хлебом с высоким содержанием клетчатки (12 г/100 г), потребляемыми в течение 3 нед, в их способности к повышению уровня 25(OH)D в крови у 41 здорового человека выявлено не было [30]. В целом, с учетом малочисленности проведенных исследований и их дизайна, слишком мало данных, чтобы сделать вывод о влиянии пищевых волокон на биодоступность витамина D.

ИНГИБИТОРЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛИПИДОВ

Поскольку ожирение является серьезной проблемой для здоровья, было предложено несколько препаратов для лечения ожирения с целью уменьшения всасывания триацилглицеролов и холестерина. Из-за сходной судьбы липидов и витамина D в просвете желудочно-кишечного тракта высказано предположение, что эти препараты также могут нарушать всасывание витамина D. Было показано, что тетрагидролипостатин (орлистат), невсасы-

вающийся ингибитор желудочной и панкреатической липаз, и олестра, полиэфир сахарозы, используемый в качестве заменителя жира, снижают всасывание витамина D [31, 32].

Фитостеролы, используемые для уменьшения всасывания холестерина, также могут нарушать всасывание витамина D, меняя его растворимость в смешанных мицеллах. Эта гипотеза подтверждена как данными, полученными на крысах, показавшими снижение уровня витамина D в крови, печени после повышения уровня эфиров станол в рационе в течение 13 нед, так и недавними результатами, полученными *in vitro* и на мышах, подтвердившими, что фитостеролы конкурируют с витамином D3 за включение в смешанные мицеллы, а также за поглощение апикальными клетками [17, 33].

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНА D В ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА

Как подробно описано выше, большая часть абсорбированной дозы перорального витамина D3 изначально связана с хиломикронами, но она быстро перераспределяется в направлении белков плазмы. Задействованные механизмы включают перенос витамина D из хиломикрон, липопротеинов и связывание его с DBP, чему способствует расположение витамина D на поверхности хиломикрон, а также поглощение витамина D печенью для первичного гидроксилирования и высвобождения в кровотоке в виде 25(OH)D, опять-таки для связывания с DBP [7, 15, 34]. Примечательно, что связанный с хиломикронами и липопротеинами витамин D может иметь иной профиль распределения в тканях, чем связанный с DBP. Это может быть еще одним объяснением вариации исходного метаболизма витамина D, полученного из пероральных источников или путем кожного синтеза. Кроме того, свободная, связанная с альбумином или связанная с DBP фракции метаболитов витамина D могут иметь различный характер распределения в тканях и биодоступность для клеток [35].

До относительно недавнего времени наше понимание распределения метаболитов витамина D в тканях было ограничено из-за отсутствия подходящих аналитических методов. Более ранняя работа с использованием внутривенных радиоактивно меченных индикаторов витамина D показала, что после первоначального распределения накопление радиоактивности после дозы витамина D3 было наибольшим в жировой ткани у людей, но он также накапливался во многих других тканях, включая мышцы, кожу, плазму и другие органы [36].

Накопление витамина D в жировой ткани, вероятно, связано с метаболизмом липопротеинов. У людей концентрация витамина D в жире, как правило, превышает концентрации в крови в 7–12 раз [37]. Считается, что жировая ткань может не только накапливать витамин D, но и активно катаболизировать его до неактивных метаболитов, что описывается как частичная секвестрация. Также предполагается, что сниженный ответ 25(OH)D на прием добавок витамина D при ожирении связан с эффектом разбавления концентрации из-за большего объема тела [38]. Потеря массы тела значимо не влияет на статус витамина D [39].

Мышцы способны поглощать и накапливать витамин D3 [36]. Предполагается, что DBP, связанный

с актином внутри зрелых мышечных клеток, может связывать и удерживать свободный 25(OH)D, попадающий в мышечные клетки путем диффузии [40]. Содержание витамина D в мышцах составляет около 10–20% от концентрации витамина D в жировой ткани, а концентрация 25(OH)D в крови — порядка 75–150% от концентрации витамина D в мышечной ткани [40, 41].

Таким образом, помимо эффективного всасывания в кишечнике и активности путей метаболизма, важное значение для достижения оптимального статуса витамина D имеет его распределение между тканями организма, а также биодоступность для клеток, определяемая связью с белками плазмы.

ВЛИЯНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ЖКТ НА ВИТАМИН D

Всасывание витамина D в кишечнике требует, как уже указывалось ранее, нормальных функций пищеварения. Различные заболевания ЖКТ, связанные с нарушением качества, секреции желчи и панкреатического сока, синдрома мальабсорбции различной этиологии, могут проявляться снижением уровня витамина D в крови. В сравнительных исследованиях изучалось влияние различных заболеваний и их прямое или косвенное влияние на метаболизм витамина D.

Lo C.W. и соавт. были первыми, кто провел оценку уровней витамина D после приема высокой (50 000 МЕ) дозы меченого D₂, у 7 пациентов с клиническими состояниями мальабсорбции жиров (муковисцидоз, болезнь Крона, врожденная атрофия микроворсин, склеродермия и язвенный колит) и у 7 здоровых добровольцев. В группе здоровых людей и у 2 пациентов с мальабсорбцией уровни витамина D₂ в плазме повышались в течение 4 ч, а пиковые концентрации достигались через 12 ч, постепенно снижаясь до исходных уровней в течение 3 дней. В отличие от этого, у остальных 5 пациентов с мальабсорбцией не было отмечено повышения уровня витамина D₂ [42].

Нарушение всасывания жиров может быть вызвано механической желтухой, недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы, муковисцидозом или глютенной энтеропатией. Подтверждением этого являются результаты нескольких исследований: витамины D₂ и D₃ в сыворотке не обнаруживались у младенцев и детей младшего возраста с внепеченочной атрезией желчевыводящих путей, у которых портоэнтеростомия не вызвала оттока желчи, несмотря на прием добавок витамина 2500–5000 МЕ/день [43]. Было показано, что усвоение D₂ у больных муковисцидозом уменьшено в 2–3 раза по сравнению со здоровыми индивидуумами [15]. При нарушении кишечной абсорбции, помимо снижения всасывания витамина D, отмечается также более короткий период полувыведения витамина D₃ [15].

Бариатрические операции мальабсорбтивного типа, безусловно, являются наиболее эффективными при лечении морбидного ожирения. Все бариатрические процедуры в различной степени изменяют анатомию и физиологию желудочно-кишечного тракта; это изменение делает пациентов более восприимчивыми к развитию алиментарных осложнений, а именно дефициту макро- и микроэлементов, наиболее важным из которых является дефицит витамина D. Как показано в работе Aarts E.

и соавт., биодоступность витамина D была примерно на 30% ниже после операций шунтирования желудка, чем до оперативного лечения [44]. Гиповитаминоз витамина D может быть следствием нарушения всасывания жиров из-за обхода основных участков всасывания жирорастворимых витаминов в тонком кишечнике. Фактически, снижается секреция холецистокинина, что приводит к снижению выделения липолитических ферментов поджелудочной железы и изменению желчных солей, что, в свою очередь, приводит к ухудшению переваривания жиров и стеаторее. Кроме того, после мальабсорбционных и ограничительных процедур происходит снижение потребления кальция из молочных продуктов, что приводит к повышенным тратам витамина D на активацию. Также важно учитывать несоблюдение рекомендаций по приему пищевых добавок, что, вместе взятое, может быть причиной ухудшения статуса витамина D у пациентов в послеоперационном периоде [45].

В некоторых исследованиях показано, что заболевания печени сами по себе без патологии секреции желчи влияют на метаболизм витамина D. Пациенты с циррозом печени имеют более длительный период полувыведения витамина D₃ и сниженную экскрецию метаболитов витамина D с мочой. Гидроксирование витамина D в положении C₂₅, происходит преимущественно в печени. Эта реакция снижается только при выраженных степенях печеночной недостаточности или не происходит вовсе, в связи с экспрессией данной группы ферментов в других тканях организма [15, 46].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), двумя основными формами которых являются болезнь Крона и язвенный колит, также проявляются синдромом мальабсорбции за счет воспалительных изменений и изъязвлений в стенке кишечника. При этом отмечается, что витамин D важен для регуляции иммунитета слизистой оболочки кишечника, уменьшения проявлений и поддержания ремиссии заболевания [47]. Тем не менее дефицит витамина D часто встречается у людей с ВЗК, причем его распространенность выше, чем в общей популяции. Причины этого многофакторны, они включают отсутствие пребывания на солнце из-за иммуносупрессивного лечения, диетические ограничения и нарушение усвоения питательных веществ. Нормализация уровня 25(OH)D в сыворотке крови у людей с ВЗК улучшает исход болезни. Преимущества — снижение риска хирургического вмешательства, маркеров воспаления, частоты развития анемии, риска колоректального рака, улучшение ответа на лечение [47].

Приблизительно 90% людей с муковисцидозом имеют экзокринную недостаточность поджелудочной железы, в связи с чем пациентам требуется дополнительный прием жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). Однако даже при дополнительном приеме стандартных жирорастворимых поливитаминов у многих людей (до 90–95%) сохраняется дефицит витамина D, степень которого связана с непостоянной кишечной абсорбцией. Несмотря на увеличение потребления витамина D более чем на 450% профилактической суточной дозировки, около половины пациентов с муковисцидозом не смогли достичь целевого уровня 25(OH)D > 30 нг/мл [48].

Дефицит витамина D выявляется у подавляющего числа (92%) пациентов с хроническими заболеваниями

печени, и по крайней мере одна треть из них страдают тяжелым дефицитом витамина D [49]. Витамин D обладает широким спектром влияния на различные пути иммунитета, что также обнаруживается в связи его уровней с инфекционными (гепатиты) и аутоиммунными заболеваниями печени (такими как первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит) [50].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр заболеваний, прогрессирующих от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза. Уровни витамина D снижаются на 1,3 нмоль/л с каждым увеличением индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² [51]. VDR и 25(OH)D были предложены в качестве факторов патогенеза НАЖБП, поскольку витамин D влияет на выработку адипокинов и воспалительную реакцию в адипоцитах [52]. Показано, что фототерапия и прием добавок витамина D повышали уровень адипонектина, улучшали инсулинорезистентность и гистологические параметры печени в сочетании со снижением печеночной экспрессии профибротического трансформирующего фактора роста (TGF)- β и α -актина гладких мышц (α -SMA), маркера активации звездчатых клеток печени [53].

Целиакия представляет собой системное, иммунопосредованное, энтеропатическое заболевание, которое вызывается глютеном пищи — белковым комплексом, содержащимся в пшенице, ржи и ячмене. Заболевание характеризуется широким спектром клинических симптомов, специфическим ответом сывороточных аутоантител и разной степенью поражения слизистой оболочки тонкой кишки, приводящего к мальабсорбции [54], и уровни витамина D в крови пациентов с целиакией поэтому снижены. В свежем метаанализе, проведенном Lu C. и соавт., объединившем 27 статей и 28 наборов данных, было показано, что средний уровень 25(OH)D у пациентов с целиакией был на 8,36 нмоль/л ниже, чем в контрольной группе. После лечения безглютеновой диетой средний уровень 25(OH)D у пролеченных пациентов был на 15,6 нмоль/л выше, чем у пациентов, не получавших лечение, что сопоставимо с уровнями здоровых индивидуумов [55]. Также обсуждается возможная роль витамина D как модулятора иммунной системы в профилактике развития целиакии [56].

Таким образом, основным патогенетическим звеном в объяснении высокого риска дефицита витамина D является кишечная мальабсорбция, развивающаяся вследствие множества механизмов и при различных заболеваниях ЖКТ. Предполагается, что витамин D также обладает профилактическим действием на ряд патологических состояний ЖКТ благодаря участию в модуляции иммунитета.

БОРЬБА С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D — ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D

Воздействие солнечного света

Синтез в коже витамина D под действием УФ-излучения является основным источником витамина в организме, а его отсутствие может приводить к выраженному дефициту витамина D. Однако трудно определить, что такое адекватная экспозиция для синтеза витамина D. Британская ассоциация дерматологов в своем консен-

сусном заявлении 2010 г. об использовании пребывания на солнце для предотвращения дефицита витамина D отметила, что воздействие солнечного света в течение эквивалента 13 минут летнего полуденного солнца в Великобритании (приблизительные координаты 53,4808° с. ш., 2,2426° з. д.) 3 раза в неделю в течение 6-недельного периода было достаточным для повышения уровня витамина D в сыворотке крови выше 50 нмоль/л [47]. В систематическом обзоре, основанном на 21 исследовании, установлено, что низкие субэритемные дозы УФ более эффективны для синтеза витамина D, чем дозы, близкие к минимальной эритематозной дозе; увеличение открытой площади кожи повышает количество синтезируемого витамина D, но не обязательно линейным образом; постоянная дозировка приводит к дозозависимому плато 25(OH)D, а также существуют большие межличностные различия в реакции на воздействие УФ-излучения. Авторы отмечают, что не существует безопасного порога УФ-облучения, позволяющего обеспечить достаточный синтез витамина D без увеличения риска развития рака кожи, в связи с чем эти рекомендации не могут даваться на популяционном уровне [57].

Пищевые продукты

Большая часть встречающегося в природе витамина D в пище содержится в продуктах животного происхождения, и, как и у людей, количество витамина D, содержащегося в продуктах, будет варьироваться в зависимости от уровня витамина D в организме животного. На это будет влиять рацион животного (пищевые добавки витамина D), условия его содержания (воздействие солнечного света) [58]. Продуктов, богатых витамином D, очень мало. Лучшими источниками являются жирные сорта рыбы (сельдь, скумбрия, лосось и сардины), печень, красное мясо, яичные желтки, молочные продукты. Но поддерживать уровни витамина D только с помощью потребления его пищевых источников сложно, что обусловлено их высокой калорийностью. Как пример, Британское национальное исследование диеты и питания [59] сообщает, что среди взрослых лиц в возрасте 19–64 лет среднее суточное потребление витамина D из пищевых источников составляет только 112 МЕ. Эта цифра может быть еще ниже у пациентов с различной патологией ЖКТ, поскольку они чаще соблюдают ограничивающие диеты, чтобы облегчить симптомы своего заболевания [47].

Добавки витамина D

Учитывая ограниченные возможности синтеза витамина D и его пищевых источников в современных городских условиях, на первый план профилактики дефицита витамина D выходит применение его добавок. Добавки в Российской Федерации содержат в основном холекальциферол (витамин D₃), что очень правильно с нескольких точек зрения. Именно холекальциферол является формой эндогенного витамина D у человека, он также более эффективен в повышении и поддержании уровня 25(OH)D в крови.

Доза витамина D, необходимая для предотвращения дефицита, является предметом жарких международных дискуссий, и не все клинические рекомендации учитывают особенности профилактики и лечения дефицита витамина D у пациентов с заболеваниями ЖКТ.

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 г., взрослым лицам для профилактики дефицита витамина D рекомендуется поступление 800–1000 МЕ витамина в сутки. При выявлении дефицита витамина D (<20 нг/мл) лечение у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы витамина D3 400 000 МЕ, а коррекцию недостаточности (уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20–30 нг/мл) — с использованием половинной суммарной насыщающей дозы витамина D3, равной 200 000 МЕ с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы 1000–2000 МЕ в сутки для поддержания уровней целевого диапазона. Выбор схемы распределения указанных дозировок (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием) определяется индивидуально с учетом предпочтений пациента и максимальной ожидаемой приверженности к лечению [59].

Пациентам с синдромами мальабсорбции, ожирением, а также принимающим препараты, нарушающие метаболизм витамина D, может потребоваться прием более высоких доз для лечения дефицита витамина D (в 2–3 раза больше с переходом на поддерживающую дозу не менее 3000–6000 МЕ в сутки) [60]. Данная рекомендация подтверждает тот факт, что у пациентов в активной стадии заболевания, проявляющейся мальабсорбцией, есть вероятность повышенной потребности в витамине D у части пациентов, поэтому профилактические и поддерживающие дозы у этой группы пациентов должны быть повышены соответствующим образом.

Чтобы дать рекомендации по потреблению витамина D для населения в целом, важно учитывать, как различные носители могут влиять на биодоступность витамина D. Такие носители, как масла, порошки, этанол и другие составляющие, могут использоваться в добавках витамина D. Однако мало исследований было проведено для определения наиболее эффективного средства, и предположено, что носитель может оказывать значимое влияние на биодоступность различных добавок витамина D. Как уже упоминалось ранее, наличие жира в двенадцатиперстной кишке стимулирует высвобождение желчных кислот для облегчения всасывания липидов, поэтому не удивительно, что витамин D может нуждаться в других липидах, чтобы стимулировать высвобождение желчных кислот и связываться с ними в мицеллах для облегчения его всасывания слизистой оболочкой кишечника. Следовательно, витамин D может иметь различную эффективность всасывания при растворении в масле, порошках лактозы, порошках целлюлозы или этаноле [60].

В литературе еще не сделан вывод о том, какой дополнительный носитель витамина D дает наибольшее увеличение среднего уровня 25(OH)D в сыворотке на 1 МЕ введенного витамина D. Когда информация была объединена, маслорастворимые носители проявили наибольшую скорость изменения среднего значения 25(OH)D в сыворотке на 100 000 МЕ, за ними следовали порошкообразные носители и витамин D, растворенный в этаноле (4,05; 2,75; 0,5 нмоль/л на 100 МЕ/сут соответственно) [60].

Биодоступность добавки также частично зависит от эффективности растворения таблетки или капсулы, что увеличивает ее абсорбцию. В состав добавки

входят активные ингредиенты и вспомогательные вещества, такие как носитель и наполнители. Носители представляют собой неактивные вещества, которые стабилизируют активный ингредиент добавки и способствуют введению и абсорбции активного ингредиента. Безусловно, аллергенность препарата зависит не только от количества вспомогательных веществ, но и в принципе от их наличия. Чем больше носителей и наполнителей, тем выше риск развития аллергической реакции [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор литературы подготовлен для объединения и интерпретации имеющихся в настоящее время научных данных о механизмах всасывания витамина D с акцентом на поглощение витамина D через апикальную мембрану энтероцитов при различной патологии ЖКТ. Рассмотренные исследования выявили некоторые отличительные аспекты биодоступности витамина D, которые следует учитывать при лечении или профилактике дефицита витамина D у пациентов с синдромами мальабсорбции, особенно в активной фазе заболевания. Более того, недавние эксперименты *in vivo* и исследования *in vitro* продемонстрировали, что абсорбция витамина D представляет собой не простой процесс диффузии, как предполагалось ранее, а скорее механизм, в котором участвуют также мембранные множественные переносчики. Поддержание или улучшение потребления витамина D с помощью диеты или повышенного пребывания на солнце проблематично, поэтому эффективным и безопасным подходом к улучшению статуса витамина D может выступать его пероральный прием. Витамин D3 является рекомендуемой формой как для профилактики, так и для лечения дефицита витамина D, что связано с более стабильной фармакокинетикой. Всасывание витамина улучшается при приеме витамина D с небольшим количеством жиросодержащей пищи и среднепечечными триглицеридами. Одной из оптимальных форм витамина D в форме холекальциферола является препарат *vitaminkiD3*, представляющий собой холекальциферол, растворенный в среднепечечных триглицеридах на основе кокосового масла без добавления каких-либо других веществ, во флаконе с пипеткой-дозатором. *VitaminkiD3* предназначен для взрослых и детей с 3 лет, качество продукции гарантируется сертификацией предприятия требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

При синдромах мальабсорбции оптимальным является повышение общепопуляционных доз витамина D в 2–3 раза как для профилактики, так и для лечения дефицита и недостаточности. В то время как дефицит витамина D более распространен среди людей с заболеваниями ЖКТ, данные не смогли установить, является ли связь причинно-следственной или результатом кишечного воспаления и синдрома мальабсорбции. Однако благодаря пониманию механизмов действия витамина D появляются доказательства того, что его дефицит может непосредственно быть связан с тяжестью заболевания, частично с этиологией или патогенезом самого заболевания. Все это свидетельствует о необходимости поддержания адекватных уровней витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках выполнения государственного задания «Разработка персонализированных подходов к диагностике и лечению пациентов с остеопорозом вследствие эндокринопатий на основании изучения молекулярно-генетических предикторов, применения инновационных методов диагностики и исследования патогенеза редких заболеваний скелета» № НИОКТР АААА-А20-120011690202-4.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3908]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Пигарова Е.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений // *Consilium Medicum*. — 2019. — Т. 21. — №4. — С. 84-90. [Pigarova EA, Mazurina NV, Troshina EA. Vitamin D in the prevention of bone and metabolic disorders. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):84-90. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190342>
- Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6573. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
- Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D₂, vitamin D₃, and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:23-44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161203>
- Пигарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., и др. Роль витамина D при сезонных острых респираторных вирусных инфекциях и COVID-19 // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №11. — С. 98-105. [Pigarova EA, Povalyaeva AA, Dzeranova LK, et al. The role of vitamin D in seasonal acute respiratory viral infections and COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):98-105. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000785>
- Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., и др. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2021. — Т. 76. — №1. — С. 103-110. [Povalyaeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, et al. Vitamin D-binding protein: multifunctional component of blood serum. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):103-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1396>
- Chun RF, Shieh A, Gottlieb C, et al. Vitamin D Binding Protein and the Biological Activity of Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:718. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00718>
- Davies M, Mawer EB, Krawitt EL. Comparative absorption of vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in intestinal disease. *Gut*. 1980;21(4):287-292. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.21.4.287>
- Holmberg I, Aksnes L, Berlin T, et al. Absorption of a pharmacological dose of vitamin D3 from two different lipid vehicles in man: comparison of peanut oil and a medium chain triglyceride. *Biopharm Drug Dispos*. 1990;11(9):807-815. doi: <https://doi.org/10.1002/bdd.2510110908>
- Denker AE, Lazarus N, Porras A, et al. Bioavailability of alendronate and vitamin D(3) in an alendronate/vitamin D(3) combination tablet. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(10):1439-1448. doi: <https://doi.org/10.1177/0091270010382010>
- Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, et al. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D2 in healthy adults. *Br J Nutr*. 2012;107(8):1128-1137. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114511004132>
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Комплексная оценка фармакокинетики однократной болюсной дозы колекальциферола с точки зрения эффективности и безопасности // *Остеопороз и остеопатии*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 4-9. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, et al. Comprehensive assessment of the pharmacokinetic properties of a single bolus dose of colecalciferol in terms of efficacy and safety. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(1):4-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10209>
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-5391. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>
- Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(9):1193-1205. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.688897>
- Sitrin MD, Pollack KL, Bolt MJ, Rosenberg IH. Comparison of vitamin D and 25-hydroxyvitamin D absorption in the rat. *Am J Physiol*. 1982;242(4):G326-G332. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1982.242.4.G326>
- Goncalves A, Gleize B, Bott R, et al. Phytosterols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(5):5303-5311. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100055>
- Silva MC, Furlanetto TW. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr Rev*. 2018;76(1):60-76. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux034>
- Silva MC, Faulhauber GAM, Leite ÉN, et al. Impact of a cholesterol membrane transporter's inhibition on vitamin D absorption: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Bone*. 2015;81:338-342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.022>
- Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(5):691-702. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000553>
- Charoenngam N, Kalajian TA, Shirvani A, et al. A pilot-randomized, double-blind crossover trial to evaluate the pharmacokinetics of orally administered 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in healthy adults with differing BMI and in adults with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab123>
- Niramitmahapanya S, Harris SS, Dawson-Hughes B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3170-3174. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1518>
- Reboul E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct*. 2015;6(2):356-362. doi: <https://doi.org/10.1039/c4fo00579a>
- Jesch ED, Carr TP. Food Ingredients That Inhibit Cholesterol Absorption. *Prev Nutr Food Sci*. 2017;22(2):67-80. doi: <https://doi.org/10.3746/pnf.2017.22.2.67>
- Barragry JM, France MW, Corless D, et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55(2):213-220. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0550213>
- Clemens TL, Zhou XY, Myles M, et al. Serum vitamin D2 and vitamin D3 metabolite concentrations and absorption of vitamin D2 in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(3):656-660. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-63-3-656>
- Johnson JL, Mistry VV, Vukovich MD, et al. Bioavailability of vitamin D from fortified process cheese and effects on vitamin D status in the elderly. *J Dairy Sci*. 2005;88(7):2295-2301. doi: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)72907-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)72907-6)
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, et al. Meal conditions affect the absorption of supplemental vitamin D3 but not the plasma 25-hydroxyvitamin D response to supplementation. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1778-1783. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1896>

29. Batchelor AJ, Compston JE. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin D3 in subjects receiving a high-fibre diet. *Br J Nutr*. 1983;49(2):213-216. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn19830027>
30. Natri AM, Salo P, Vikstedt T, et al. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement. *J Nutr*. 2006;136(1):123-127. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.123>
31. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy*. 2002;22(7):814-822. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.22.11.814.33627>
32. Schlagheck TG, Kesler JM, Jones MB, et al. Olestra's effect on vitamins D and E in humans can be offset by increasing dietary levels of these vitamins. *J Nutr*. 1997;127(58):1666S-1685S. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/127.8.1666S>
33. Turnbull D, Whittaker MH, Frankos VH, Jonker D. 13-week oral toxicity study with stanol esters in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999;29(2Pt1):216-226. doi: <https://doi.org/10.1006/rtp.1999.1291>
34. Duelund S, Pedersen JL, Helgerud P, Drevon CA. Transport of vitamin D3 from rat intestine. Evidence for transfer of vitamin D3 from chylomicrons to alpha-globulins. *J Biol Chem*. 1982;257(1):146-150.
35. Xie Z, Wang X, Bikle DD. Editorial: Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:40. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00040>
36. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, et al. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci*. 1972;43(3):413-431. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0430413>
37. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4>
38. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, et al. Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):235-241. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0870>
39. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Association between subcutaneous white adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D in overweight and obese adults. *Nutrients*. 2013;5(9):3352-3366. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5093352>
40. Abboud M, Gordon-Thomson C, Hoy AJ, et al. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(A):232-236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.020>
41. Burild A, Lauridsen C, Faqir N, et al. Vitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in pork and their relationship to vitamin D status in pigs. *J Nutr Sci*. 2016;5:e3. doi: <https://doi.org/10.1017/jns.2015.28>
42. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, et al. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(4):644-649. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.4.644>
43. Heubi JE, Hollis BW, Specker B, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology*. 1989;9(2):258-264. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.1840090216>
44. Aarts E, van Groningen L, Horst R, et al. Vitamin D absorption: consequences of gastric bypass surgery. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):827-832. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1126>
45. Lupoli R, Lembo E, Saldamacchia G, et al. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes*. 2017;8(11):464-474. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv8.i11.464>
46. Avioli LV, Lee SW, McDonald JE, et al. Metabolism of vitamin D3-3H in human subjects: distribution in blood, bile, feces, and urine. *J Clin Invest*. 1967;46(6):983-992. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI105605>
47. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients*. 2019;11(5):1019. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11051019>
48. Daley T, Hughan K, Rayas M, et al. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(S2):S66-S73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.022>
49. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(9):2624-2628. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1069-9>
50. Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the Liver—Correlation or Cause? *Nutrients*. 2018;10(4):496. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10040496>
51. Mundi MS, Velapati S, Patel J, et al. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(1):72-84. doi: <https://doi.org/10.1002/ncp.10449>
52. Karkeni E, Bonnet L, Marcotorchino J, et al. Vitamin D limits inflammation-linked microRNA expression in adipocytes in vitro and in vivo: A new mechanism for the regulation of inflammation by vitamin D. *Epigenetics*. 2018;13(2):156-162. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1276681>
53. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(4):897-909. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.033>
54. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, et al. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1588. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071588>
55. Lu C, Zhou W, He X, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(12):2098-2106. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1772716>
56. Vici G, Camilletti D, Polzonetti V. Possible Role of Vitamin D in Celiac Disease Onset. *Nutrients*. 2020;12(4):1051. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041051>
57. Webb AR, Alghamdi R, Kift R, Rhodes LE. 100 YEARS OF VITAMIN D: Dose-response for change in 25-hydroxyvitamin D after UV exposure: outcome of a systematic review. *Endocr Connect*. 2021;10(10):R248-R266. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0308>
58. Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение // *Медицинский Совет*. — 2020. — №18. — С. 14-20. [Pigarova EA. Rickets of our time: modern diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2020;18:14-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-14-20>
59. Public Health England. *National Diet and Nutrition Survey: Results from Years 1, 2, 3 and 4*. London, UK: Crown Copyright; 2017.
60. Дедов И.И., и др. *Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Дефицит витамина D»*. — М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2022. — 55 с. [Dedov II, et al. *Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj assotsiatsii endokrinologov «Defitsit vitamina D»*. Moscow: Rossijskaya assotsiatsiya endokrinologov; 2022. 55 p. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID 55655098500, ResearcherId T-9424-2018, e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Яценко Дина Александровна [Dina A. Yatsenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7726-2242>;

eLibrary SPIN:6055- 9789, e-mail: yatsenko_dina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D — вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Ожирение и метаболизм*. — 2022. — Т. 19. — №1. — С. 123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12835>