

## ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ВІТАМІНУ D

**В.Ю. Гарбузова**, доцент;

**Я.В. Хижня**, аспірант

Сумський державний університет, м. Суми

*Представлены данные современных литературных источников относительно механизмов токсичного действия витамина D. Установлено, что вредное воздействие эргокальциферола связано преимущественно с двумя факторами: гиперкальциемией, которая иницирует кальциевые механизмы повреждения, и активацией процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ).*

*Ключевые слова: витамин D, вредное воздействие, эргокальциферол, липиды.*

*Представлено дані сучасних літературних джерел щодо механізмів токсичної дії вітаміну D. Встановлено, що ушкоджувальна дія ергокальциферолу пов'язана переважно з двома чинниками: гіперкальціємією, яка ініціює кальцієві механізми ушкодження, і активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ).*

*Ключові слова: вітамін D, ушкоджувальна дія, ергокальциферол, ліпіди.*

### ВСТУП

Перші повідомлення про тяжкі отруєння за умов клінічного використання вітаміну D з'явилися ще у 1928 році [1]. Однак у вивченні механізмів токсичної дії вітаміну D і до цього часу залишається багато нез'ясованих питань.

Відомо, що вітамін D широко використовують як лікувальний засіб при рахіті, фосфат-діабеті, гіпопаратиреозі, туберкульозному вовчаку, раку легень, лімфогранулематозі, ревматоїдному артриті, уродженому вивиху стегна, остеопорозі, остеомалачії та інших захворюваннях [2- 14]. Недостатня обізнаність у токсичних властивостях вітаміну D, застосування високих, а часто й необґрунтовано дуже високих - ударних доз вітаміну для терапії цих та інших патологічних станів призводять до розвитку D-вітамінної інтоксикації.

Виділяють такі основні фактори, що обумовлюють виникнення, розвиток і частоту D-вітамінної інтоксикації [15]:

1 Надмірно висока біологічна активність вітаміну D і відносно невелика фізіологічна потреба людини у ньому. Організм людини повністю забезпечується вітаміном D при 10-20-хвилинному сонячному опроміненні та вживанні 400 МО вітаміну за 1 добу у складі раціону [16,17].

2 Порівняно невисока швидкість інактивації та елімінації вітаміну D з організму.

3 Широке використання концентрованих препаратів ергокальциферолу.

Ще й зараз не встановлено чітких меж між терапевтичною, токсичною та летальною дозами ергокальциферолу. Це пов'язано з тим, що чутливість до дії вітаміну D залежить не тільки від дози, а й від інших факторів. Розвитку гіпервітамінозу сприяють: відсутність дефіциту вітаміну D в організмі [18], високий вміст кальцію в раціоні, дробне введення препарату [15]. Має значення й якість препарату: відеїн (комплекс вітаміну D з казеїном) менш токсичний, ніж спиртовий розчин вітаміну D<sub>2</sub> [4,19], сучасні водорозчинні форми майже не дають побічних ефектів [3]. Чутливість до високих доз вітаміну D залежить від віку, ваги, стану шлунково-кишкового тракту, складу їжі (недостатність

білків, вітамінів А, В, С підвищує чутливість), фізіологічного стану організму (при вагітності чутливість знижується). Крім того, існує індивідуальна чутливість до вітаміну D, яка лежить в основі ідіопатичної гіперкальціємії та суправальвулярного стенозу аорти [15].

Надмірно високі дози вітаміну D (кілька мільйонів МО), прийняті одноразово або протягом кількох діб, спричиняють гостре отруєння, клінічні прояви якого розвиваються через 1-8 діб, після застосування вітаміну і проявляються головним чином розладами з боку нервової та серцево-судинної систем і нирок [20, 21]. Тривале застосування високих доз вітаміну D призводить до розвитку хронічного D-гіпервітамінозу [22], проявами якого є загальна інтоксикація організму з порушенням мінерального, білкового, вуглеводного і ліпідного обмінів [15]. Результати численних експериментальних і клінічних досліджень свідчать про серйозні наслідки навіть легких форм гіпервітамінозу D. Це пов'язано зі стабільністю морфологічних змін, які виникають за умов D-вітамінної інтоксикації.

Незважаючи на численні експериментальні дослідження D-гіпервітамінозу і його ґрунтовне вивчення у клініці, провідні механізми, що лежать в основі D-вітамінної інтоксикації, сьогодні остаточно не з'ясовані.

### ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

На основі сучасних літературних джерел окреслити загальні механізми токсичної дії вітаміну D, з'ясувати патогенетичну роль гіперкальціємії і процесів ПОЛ у розвитку ушкодження органів і тканин за умов D- вітамінної інтоксикації.

### РЕЗУЛЬТАТИ

Відкриття метаболічних шляхів, за якими вітамін D перетворюється на біологічно активні форми, а також суттєвий прогрес, що досягнутий у розумінні механізмів їх дії, дозволили сформуванню концепцію про гормональну систему вітаміну D [23].

Як відомо, вітамін D<sub>3</sub> проходить в організмі два етапи гідроксилування [24]. Перший етап здійснюється в печінці, де під впливом 25(OH)D<sub>3</sub>-гідроксилазних систем відбувається утворення 25(OH)-холекальциферолу. Другий етап відбувається у нирках, де під впливом 24- або 1α-гідроксилаз 25(OH)D<sub>3</sub> перетворюється на 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> або 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Остання сполука є гормонально-активним похідним вітаміну [25]. Активність ниркових гідроксилаз регулюється рівнем кальцію, фосфору, паратиреоїдного гормону, вітаміну D<sub>3</sub> [17, 26, 27].

Основними тканинами-мішенями 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> є слизова оболонка тонкої кишки, в якій цей гормон стимулює всмоктування кальцію, і кісткова тканина, резорбція і ремоделювання якої посилюється при його дії. Крім того, рецептор до гормонально активної форми вітаміну D виявлений у більшості тканин організму, що пояснюється важливою роллю гормону в регуляції внутрішньоклітинного метаболізму кальцію, росту і диференціації клітин.

Для вітаміну D характерний внутрішньоклітинний механізм циторецепції. Асоціація гормонорецепторного комплексу з регуляторною ділянкою відповідного гена призводить до його експресії. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> специфічно стимулює синтез м-РНК, які кодують вітамін D-залежні кальційзв'язувальні білки (кальбіндини) [28, 29]. Ці білки містяться в усіх тканинах, у яких є рецептори до 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Механізм дії кальбіндинів полягає у полегшенні дифузії кальцію, функціонуванні у ролі кальцієвого буфера або активації ферментів, які беруть участь у транспорті цього іона. Крім кальбіндинів, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> стимулює і синтез

інших білків. У кишечнику такими білками є лужна фосфатаза, спермінзв'язувальний білок, орнітиндекарбоксилаза, білок масою 39-42 кД, локалізований на зовнішній мітохондріальній мембрані і цитоплазматичний білок масою 76 кД [30]. У кістковій тканині  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулює продукцію лужної фосфатази, а також остеокальцину, який містить залишки  $\gamma$ -карбоксиглутамінової кислоти. У нирках такими білками є цитохром P-450, який входить до складу 24-ОНази і креатинкінази.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  підвищує рівень мРНК кальцитоніну, пролактину і знижує паратгормону [31,32]. У деяких тканинах  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулює активність ферментів, що залежать від вітаміну D (лужної фосфатази, Са-АТФази, фітази), а також активність S-аденозилметіоніндекарбоксилази, спермідин-N-ацетилтрансферази, трансглута-мінази. Стимулювальна дія  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на синтез або активність деяких білків може бути опосередкована посиленням проліферації клітин під дією цього гормону [33]. Синтез колагену у кістковій тканині, а також деяких онкогенних продуктів (c-myc, c-sis) гальмується  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Гормональноактивна форма вітаміну D пригнічує (можливо й опосередковано) утворення інтерлейкіну-2 і стимулює утворення  $\gamma$ -інтерферону. Є припущення, що  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , впливаючи на активність аденілатциклази, моделює гормональні відповіді, опосередковані цАМФ [34].

Важливо підкреслити, що  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  посилює як синтез власного рецептора, так і продукцію 24-ОНази, що інактивує гормон. Динамічне співвідношення між цими процесами забезпечує ампліфікацію або супресію гормональної відповіді.

Механізми інактивації рецептора  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  вивчені недостатньо. Відомо, що у цьому процесі бере участь вітамін К. Низкою дослідів доведено існування вітамін-К-залежного, кальційчутливого механізму, який регулює властивості рецептора  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [35].

Яка ж із форм вітаміну D обумовлює розвиток інтоксикації за умов гіпервітамінозу? Сьогодні відомо, що найбільший внесок у розвиток токсикозу за умов гіпервітамінозу D належить 25-ОН  $\text{D}_3$ . За даними Петрової С.А. та співавт. [36], після введення високих доз вітаміну D саме рівень цього метаболіту в плазмі крові значно збільшується, в той час як кількість  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  залишається у межах норми. Одночасне введення шуром високих доз вітаміну D та стронцію, який перешкоджає синтезу  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в нирках, викликає розвиток характерних ознак гіпервітамінозу, бо синтез 25-ОН  $\text{D}_3$  відбувається за цих умов у великій кількості. Besley та Clark також відзначають значне підвищення рівня 25-ОН  $\text{D}_3$  за умов D-вітамінної інтоксикації: 6000 нг/мл проти норми – 25 нг/мл [37].

Певну роль у розвитку ознак гіпервітамінозу має, безперечно, й  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , бо під впливом високих концентрацій 25-ОН  $\text{D}_3$  його утворення в нирках теж збільшується [38]. Cohen та співавт. [39] у пацієнтів з D-вітамінним отруєнням виявили, крім підвищення у плазмі крові вмісту 25-ОН  $\text{D}_3$ , ще й збільшення рівня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Щодо інших метаболітів, то хоча 24,25-(ОН) $_2\text{D}_3$  й продукується в підвищеній кількості, навряд чи він робить внесок у розвиток токсикозу. De Luka та співавт. [40] виявили у плазмі крові курчат, які отримували високі дози вітаміну D, 24-ОН  $\text{D}_3$ . За нормальних умов цей метаболіт відсутній. Можливо йому також властива токсична дія.

Найсерйознішою та найбільш значущою із змін, що виникають за умов D-вітамінної інтоксикації, є кальцифікація, яка має генералізований характер, охоплює майже всі органи і тканини та суттєво порушує їх функції [41, 42].

Особливо інтенсивної кальцифікації за умов D-гіпервітамінозу зазнає серцево-судинна система (за винятком венозних судин, де осередки

зwapнiння не виявляються). Пiдвищене накопичення кальцiю у серцi i великих артерiях вiдбувається вже на 3-5-у добу вiд початку введення високих доз вiтамiну D. Вмiст цього мiнералу в аортi може досягати 13-14 % (для порiвняння – у стегновiй кiстцi вiн дорiвнює 22 %). Аорта та великi артерiї нагадують при цьому трахею [43] або кам'янi труби [44]. У тяжких випадках гiпервiтамiнозу кальцифiкацiя охоплює серцевi клапани, коронарнi судини [45, 46, 47] i до третини мiокарда. Це призводить до розвитку вад серця, порушення живлення серцевого м'язу, спричиняє серцеву недостатнiсть.

iснує двi точки зору на механiзми кальцифiкацiї судинної стiнки за умов D-вiтамiнної iнтоксикацiї [48]. Згiдно з першою вiдкладання солей кальцiю вiдбувається у первiсно здорову, незмiнену стiнку артерiї i зумовлено загальними порушеннями гомеостазу в організмі (гiперкальцiємiя, гiперфосфатемiя, ацидоз), тобто має метастатичний характер. Згiдно з другою розвитку кальцинозу за умов гiпервiтамiнозу D передують морфологiчнi й бiохiмiчнi змiни в судиннiй стiнцi, тобто зwapнiння має дистрофiчний механiзм [49].

Перша точка зору була пов'язана з тим, що у багатьох випадках неможливо виявити ознаки ушкодження клiтин до розвитку кальцифiкацiї судинної стiнки [43]. Проте значення дистрофiчних змiн судинної стiнки для її зwapнiння було продемонстровано ще на початку минулого столiття на прикладi експериментального кальцинозу. У 1905 році Fischer при внутрiшньовенному введеннi адреналiну кролям отримав некроз м'язових та еластичних волокон середньої оболонки аорти з подальшою її кальцифiкацiєю. Некрози судинних стiнок iз зwapнiнням були отриманi за умов введення дигiтонiну, адонiну, строфантину, молочної та соляної кислот, флоридзину, трипсину, тиреоїдину [50]. А з початком використання електронної мiкроскопiї було доведено, що зwapнiння судинної стiнки є вторинним стосовно ультраструктурних порушень у клiтинах [51].

Механiзми кальцифiкацiї пояснювали по-рiзному. Р.Вiрхов вважав, що кальцифiкацiя пов'язана з утворенням кальцiєвих мил. Його думку подiляли Peters та співавт., якi при вивченнi бiопсiйного матерiалу з'ясували, що вапно вiдкладається тiльки в жироперероджену сполучну основу, яка мiстить до 20,6% жировокиислого кальцiю, а також Klotz, на думку якого у внутрiшнiй оболонцi артерiї при атеросклерозі у зв'язку з некротичними змiнами вiдбувається розпад ефiрiв холестеролу на холестерол, що випадає у виглядi кристалiв, i жировi кислоти, якi реагують з iонами кальцiю. Згодом жировокислий кальцiй шляхом iонообмiнної реакцiї перетворюється на вугле- та фосфорнокисле вапно [50].

З часом з'явилися данi про те, що кiлькiсть жировокиислого вапна у зонах атероматозного розпаду невелика, що кальциноз вiдбувається i в медiї, для якої взагалi не характерний атероматозний розпад i яка не мiстить жирових кислот.

Ще у 1886 р. Coch висловив думку про те, що процес зwapнiння судин нагадує за своїм механiзмом утворення кiстки або зwapнiння епiфiзарного хряща.

Дослiди Wells з'ясували, що пропорцiя мiж карбонатами i фосфатами у зонах зwapнiння така сама, як i в нормальнiй кiстковiй тканинi ( $3[\text{Ca}_2\text{PO}_4]_2 \cdot 6\text{Ca}_2\text{CO}_3$ ). У зв'язку з цим Wells вважає, що мiж процесами патологiчного зwapнiння й фiзiологiчного утворення кiстки не має нiякої рiзницi.

Пiзніше ця iдея була розвинута у працях Bachra i Sobel, Fleisch i Neuman (1961). Як показали дослiди Fleisch i Neuman, у кiстках кристали оксiапатиту знаходяться на колагенових фiбрилах, якi є ядрами

кристалізації кальцієвих солей. Але колаген є й в інших тканинах, які за нормальних умов не звапнуються. На думку авторів, це пояснюється тим, що кров містить інгібітор нуклеотидних властивостей колагену, який перешкоджає осіданню кальцію. Інгібітор є поліфосфатом, й інактивується він лужною фосфатазою, кількість якої в осередках звапніння велика [50].

Сьогодні у процесі дистрофічної кальцифікації виділяють 2 фази: ініціації (нуклеації) та прогресії.

Ініціація пов'язана з утворенням у клітинах, що гинуть, мембрано-асоційованих везикул діаметром 200 нм. У цих везикулах концентрується кальцій внаслідок його високої спорідненості до кислих фосфоліпідів. Накопичення фосфатів є результатом діяльності фосфатаз. Ініціація внутрішньоклітинної кальцифікації починається в мітохондріях ушкоджених та умираючих клітин. Після локального утворення солей кальцію відбувається прогресія кристалоутворення, яка залежить від концентрації кальцію і фосфору у позаклітинному середовищі, наявності колагену та інших білків. Як було зазначено, кальцій відкладається навколо пошкоджених еластинових структур. При руйнуванні еластичних волокон вивільнюється велика кількість глікозаміногліканів, переважно хондроїтинсульфатів А і С (за даними Vanga їх кількість становить 10-12% від загальної маси еластину судинної стінки), яким, як відомо, властива велика спорідненість до іонів кальцію [51, 52].

Кінцевою ланкою в патогенезі дистрофічної кальцифікації є утворення кристалів апатиту, подібних до гідроксіапатиту кісткової тканини. Підсилює дистрофічну кальцифікацію гіперкальціємія. Дистрофічні та дегенеративні зміни еластичних структур, м'язових елементів медії сприяють відкладанню вапна у цих місцях. У відповідь на появу кальцифікатів у сполучній тканині спостерігається проліферація фібробластів, ГМК з формування грубоволокнистої структури навколо осередків звапніння [53, 54].

За умов D-вітамінної інтоксикації кальцифікації зазнає не тільки серцево-судинна система, а й інші органи і тканини.

Кальцифікація нирок виявляється вже на 2-3-тю добу введення високих доз вітаміну D. Починаючись в проксимальних каналцях, вона поступово охоплює весь нефрон. Нефрокальциноз є причиною ниркової недостатності за умов D-вітамінної інтоксикації. Встановлено, що при несвочасній діагностиці і терапії тяжких отруень вітаміном D саме ниркова недостатність найчастіше призводить до летальних наслідків [5, 15].

Кальцифікація легеневої тканини за умов D-вітамінної інтоксикації виражена менше, ніж в аорті та нирках. Звапніння легень зменшує їх еластичність і може бути причиною емфіземи легенів та легеневої недостатності [15].

Осередки звапніння виявляються і в шлунково-кишковому тракті, але не виникають у печінці. Причина відсутності кальцинозу печінки за умов гіпервітамінозу D не з'ясована [15, 54].

Згідно із сучасними уявленнями у процесах розвитку як фізіологічної, так і патологічної кальцифікації значна роль належить полімерним макромолекулам - різноманітним органічним матрицям, які містять центри, здатні полегшувати утворення кристалів солей кальцію. Важливе місце серед них належить глікозаміногліканам [55, 56], які мають підвищену спорідненість до кальцію. Їх джерелами є як кісткова тканина, розсмоктування якої за умов гіпервітамінозу D сприяє виходу у кровообіг мінерального компонента й органічної матриці, так і самі м'язи тканини, в яких за умов гіпервітамінозу D стимулюється синтез глікозаміногліканів.

Досліджуючи динаміку біохімічних та морфологічних змін у нирках, серцевому м'язі та кровоносних судинах щурів протягом 1-20 діб після одноразового введення їм вітаміну D<sub>3</sub> (3мг/кг), Rubin та Catherwood встановили, що вже на 5-й день застосування препарату має місце накопичення протеогліканів у сарколемі кардіоміоцитів, ГМК аорти, міжклітинній основній речовині серцевого м'яза та судинної тканини [57]. Це на 2-3-тю добу передує відкладанню солей кальцію в тканинах. А Regal вважає, що кальцифікація м'яких тканин обумовлена не гіперкальціємічним ефектом високих доз вітаміну D, а підсиленням синтезу протеогліканів, які стають осередками відкладання у тканинах кальцію [58].

Ньюман Х. та Ньюман М. вважають, що центрами кристалізації є комплекси глікозаміногліканів з колагеном [59]. Gillman та співавт. з'ясували, що кількість колагену в тканинах за умов кальцифікації не змінюється [60]. У зв'язку з цим автори вважають, що відкладання солей кальцію швидше за все відбувається на модифікованих, перетворених колагенових матрицях.

Вже у перших дослідженнях з D-гіпервітамінозу було показано, що характерною ознакою токсичної дії вітаміну D є підвищена концентрація іонів кальцію у крові. Зараз з'ясовано, що гіперкальціємія більш виражена на ранніх стадіях гіпервітамінозу і не є стійкою ознакою, що зберігається тривалий час. На пізніх стадіях D-вітамінної інтоксикації концентрація кальцію в плазмі крові перебуває у межах норми, незважаючи на тяжкі морфологічні та функціональні зміни в органах.

Вітамін D не тільки підвищує рівень кальцію в плазмі крові, а й сприяє підвищенню його акумуляції у клітинах. Перевантаження клітин кальцієм за умов гіпервітамінозу D може бути пов'язане з такими механізмами:

1 Високі дози ергокальциферолу викликають підвищення вмісту позаклітинного кальцію. У результаті чого зростає потік кальцію в клітини, що призводить до невідповідності потужності механізмів зниження концентрації цитоплазматичного кальцію та інтенсивності його транспорту в клітину.

2 На віддалених етапах пошкодження кальцій спричиняє дестабілізацію мембрани. За рахунок активації фосфоліпази A<sub>2</sub> іонами Ca<sup>2+</sup> підсилюється детергентна дія вільних жирних кислот, утворюються лізофосфоліпіди, які сприяють міцелоутворенню й порушенню структури мембран. У результаті чого підвищується пасивна проникність мембрани до кальцію.

3 Масивне надходження кальцію в клітини спричиняє порушення енергетичного обміну. Як наслідок, зменшуються запаси енергії, пригнічується робота систем активного транспорту кальцію клітинної мембрани й мембран внутрішньоклітинних кальцієвих запасників.

4 Суттєву роль у перерозподілі кальцію між внутрішньоклітинними запасниками відіграють іони Na<sup>+</sup>, концентрація яких також зростає при ушкодженні. Так, Na<sup>+</sup> може витіснити Ca<sup>2+</sup> з мітохондрій або обмінюватись на позаклітинний кальцій за допомогою Na-Ca обмінника. Крім того, кальцій може виходити з мітохондрій та саркоплазматичного ретикулула у відповідь на швидке поглинання водню.

Процес посилюється тим, що більшість реакцій, реалізується за типом "зачарованого кола", яке може бути подано у вигляді схеми, зображеної на рисунку 1.

При досягненні певного критичного рівня концентрації кальцію в цитоплазмі настає практично миттєва смерть клітини, внаслідок глибокого пошкодження плазматичної мембрани та втрати внутрішньоклітинних компонентів [61, 62].



Рисунок 1 - Схема розвитку перевантаження клітин кальцієм

Новим етапом у вивченні питання про механізми ушкоджувальної дії високих доз вітаміну D стало відкриття Merke та співавт. [63] специфічних рецепторів до біологічно активної форми вітаміну D<sub>3</sub> на ГМК судин. Взаємодія 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> з цими рецепторами стимулює появу в цитоплазмі ГМК круглястих електроннощільних, покритих мембраною лізосомальних частинок, які містять кальцій та фосфор. Автори вважають, що цей ефект має відношення до здатності вітаміну D індукувати розвиток артерioskлерозу. Продемонстровані й інші рецептороопосередковані ефекти 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> при його взаємодії з ГМК судин у культурі. Так, Koh та співавт. [64] виявили стимулювальний вплив 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> на проліферацію ГМК, а Kawashima [65] та Inoue і Kawashima [66] встановили, що цей метаболіт вітаміну D<sub>3</sub> активує Ca-АТФ-азу і стимулює захоплення мічених <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> ГМК, виділеними з аорти щурів.

Зараз вже не викликає сумнівів той факт, що порушення обміну кальцію не є єдиною причиною патологічних змін за умов D-гіпервітамінозу. У тих випадках, коли гіпервітаміноз не супроводжується гіперкальціємією, а також в дослідях *in vitro* з нормальним вмістом кальцію в інкубаційному середовищі ушкоджувальна дія вітаміну D на клітини зберігається. Це свідчить про розвиток інших механізмів ураження за умов інтоксикації вітаміном D. За сучасними уявленнями, вітамін D спричиняє різноманітні структурні і біохімічні зміни у клітинах, з якими, власне, і пов'язана його токсична дія. Доведено ушкоджувальний вплив вітаміну D на структуру і функції ліпопротеїнових мембран клітин і клітинних органел.

Серія численних експериментальних досліджень В.Б. Спіричева та співавт. [16, 22, 67, 68, 69, 70], присвячених механізмам розвитку D-вітамінної інтоксикації, дозволила обґрунтувати висновок про те, що ушкоджувальна дія високих доз вітаміну D опосередкована посиленням процесів пероксидного окиснення і підвищенням концентрації вільних радикалів. Підкреслюється [67], що розвиток токсикозу за умов гіпервітамінозу D має певну подібність до патологічних процесів, що спостерігаються при E-авітамінозі, променевій хворобі, отруєнні чотирьоххлористим вуглецем та ін. Для них, цих процесів, також характерним є надлишкове утворення пероксидів і вільних радикалів. У дослідях *in vitro* доведено, що інкубація еритроцитів з вітаміном D<sub>2</sub> супроводжується посиленням пероксидації ліпідів. Також з'ясовано, що введення тваринам високих доз вітаміну D спричиняє накопичення продуктів ПОЛ у крові, міокарді, нирках та печінці [3,5,6,7].

Інтенсифікація процесів ПОЛ за умов D-гіпервітамінозу доведена і в організмі людини [3, 6, 7]. Застосування антиоксидантів обмежує стимулятивний вплив вітаміну D на пероксидацію ненасичених жиркових кислот, що доводить окиснювальний характер змін, які виникають. Відомо, що вітаміну D як такому окиснювальні властивості не притаманні, але в організмі з нього утворюються сполуки пероксидної природи.

Патогенетична роль ПОЛ у розвитку ушкодження клітин пов'язана перш за все з порушенням бар'єрної та матричної функцій клітинних мембран. В основі порушення бар'єрної функції мембран лежать два механізми:

1 Електричний самопробій. У результаті утворення гідропероксидів ліпідів, яким притаманні гідрофільні властивості, і процесів латеральної дифузії відбувається накопичення гідропероксидних молекул у певних ділянках мембрани. У цих ділянках порушуються електроізоляційні властивості ліпідного бішару і за рахунок різниці потенціалів виникає електричний пробій, у результаті якого відбувається електромеханічний розрив мембрани [71].

2 Іонофорний механізм. Він пов'язаний з появою серед продуктів ПОЛ сполук, які мають властивості іонофорів стосовно тих чи інших іонів (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, H<sup>+</sup>). У результаті цього відбувається полегшення процесів дифузії цих іонів через в нормі не проникну для них мембрану [57].

Порушення матричної функції за умов активації ПОЛ характеризується зміною структури та функціональних властивостей біологічних макромолекул, головним чином білків-ферментів [72]. Ці зміни виникають внаслідок взаємодії пероксидів поліненасичених жиркових кислот, альдегідів (4-гідрокси-ноненалю, малонового діальдегіду) та інших продуктів ПОЛ з N-кінцевими залишками білків, амінокислотами та аміногрупами фосfolіпідів. При цьому утворюються кон'юговані сполуки - основи Шиффа, - які мають велику реакційну здатність, сприяють міжмолекулярним зшивкам, реакціям полімеризації та поліконденсації, в результаті яких біомолекули втрачають свої функціональні властивості [73].

Встановлено, що за умов інтенсифікації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів відбуваються пригнічення гліколізу і роз'єднання окисного фосфорування, блокування синтезу білка та нуклеїнових кислот, конверсія мікросомального цитохрому P<sub>450</sub> в неактивну форму P<sub>420</sub>, окиснення білкових тіолів до дисульфідів, інгібування активності низки мембранно-зв'язаних ферментів (наприклад, 7α-гідроксилази холестеролу, глюкозо-6-фосфатази в



мікросомах, аденилатциклази, 5-нуклеотидази в плазматичних мембранах печінки) [74].

Доведено ушкоджувальний вплив вітаміну D на лізосомальні мембрани. Виявлено значне підвищення активності естераз і катепсину в епітеліальних клітинах проксимальних звивистих каналців нефронів. Дослідженнями De Duve та співавт. з'ясовано, що в умовах *in vitro* додавання вітаміну D до суспензії лізосом спричиняє сильну лабілізуючу дію на лізосомальні мембрани, прискорює їх розпад і вихід лізосомальних ферментів у розчин [75]. Крім того, вітамін D, за даними Покровського А.А. [76], в умовах *in vitro* інгібує загальну активність мембранно-зв'язаного ферменту лізосом -  $\beta$ -глюкозидази і викликає вихід "розчинного" ферменту лізосом -  $\beta$ -галактозидази в надосадову рідину. У зв'язку з цим можна вважати, що зміна проникності й ушкодження мембран лізосом, вивільнення з них гідролітичних ферментів, які розщеплюють основні компоненти живої клітини, також може відігравати значну роль у розвитку ушкодження за умов гіпервітамінозу D.

Одним із значних порушень за умов гіпервітамінозу D, що обумовлює цілу низку патологічних змін, є ушкодження мітохондріальних мембран, яке спричиняє порушення функціональної активності мітохондрій. Оскільки мітохондрії є основним постачальником енергії, яка потрібна кожній клітині для нормального перебігу численних енергозалежних процесів, скорочення, міграції, екзо- та ендоцитозу, поділу, транспорту іонів, біосинтезу речовин, клітинного метаболізму, то ушкодження цих органел за умов гіпервітамінозу D відіграє значну роль у розвитку патологічних змін на рівні клітин у цілому, спричиняючи порушення внутрішньоклітинного гомеостазу та їх загибель. Ушкодження мітохондрій виявляють себе набуханням, роз'єднанням окисного фосфорування і зниженням здатності до активного транспорту кальцію. Набухання мітохондрій різних органів, зміна їх структури, розмірів, форми, поява дезорганізованих крист, вакуолей і, як наслідок, руйнування мітохондрій спостерігалось низкою дослідників у різних видів D-гіпервітамінозних тварин. Покровським А.А. та співавт. [76] було виявлене значне зниження активності ферментів, міцно з'єднаних з внутрішньою мітохондріальною мембраною, - сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, в той час як активність ферментів мітохондріального матриксу - малатдегідрогенази та НАДФ-залежної ізоцитратдегідрогенази - майже не змінювалася. Це підтверджено авторами і в дослідях *in vitro*, де вітамін D знижував активність мембранно-зв'язаних ферментів і викликав значне вивільнення "розчинних" мітохондріальних ферментів.

D-вітамінна інтоксикація супроводжується вираженими порушеннями енергетичного обміну в організмі. З'ясовано, що введення тваринам вітаміну D у токсичних дозах спричиняє значне пригнічення поглинання кисню у серці та нирках і повне гальмування фосфорування в цих органах. Високі дози вітаміну D призводять до пригнічення АТФ-азної активності в еритроцитах, тонкому кишківнику, мозку [77].

Існує декілька механізмів ушкоджувальної дії вітаміну D на структуру і функціональну активність мітохондрій. Можливо, суттєве значення у цьому процесі мають іони кальцію. Але не з'ясовано, чи передує підвищення тканинної концентрації кальцію мітохондріальним порушенням. Тому більшість дослідників сьогодні провідний механізм розвитку патологічних змін мітохондрій пов'язують з прямою ушкоджувальною дією високих доз вітаміну D на структуру і функціональну активність мітохондрій. Це підтверджено в дослідях *in vitro*: інкубація ізольованих мітохондрій з вітаміном D спричиняє зміни, подібні до тих, які виникають у тварин з гіпервітамінозом D [78].

## ВИСНОВКИ

Таким чином, сьогодні є підстави окреслити такі механізми патогенного впливу високих доз вітаміну D на органи і тканини:

1 Гіперкальціємія. Накопичення кальцію у плазмі крові, позаклітинній рідині і цитоплазмі клітин є основною передумовою для реалізації кальцієвих механізмів ушкодження.

2 Активація ПОЛ. При аутоокисленні вітаміну D в організмі утворюються пероксидні сполуки, які ініціюють процеси пероксидації ненасичених жирових кислот й інших компонентів ліпопротеїнових мембран.

3 Непрямі механізми ушкодження клітин. Високі дози вітаміну D, уражаючи такі важливі органи і тканини, як нирки, печінку, легені, кров, спричиняють явища гіпоксії та інтоксикації, які, мабуть, також роблять певний внесок у розвиток ушкодження клітин. Ці механізми важко врахувати, але необхідно мати на увазі при вивченні патогенезу D-гіпервітамінозних уражень.

## SUMMARY

### COMMON MECHANISM OF TOXIC ACTION OF VITAMIN D

*V.Y. Garbuzova, Y.V. Khizhnya*  
Sumy State University, Medical Institute

*The modern literature on the mechanisms of toxic action of vitamin D. It was found that the damaging effect of ergocalciferol linked to two factors: hypercalcemia, which initiates the damage and the mechanisms of calcium and activation processes of peroxide lipid oxidation (PLO).*

*Keywords: vitamin D, damaging effect, hypercalcemia, peroxide lipid oxidation.*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kreitmair H. Hypervitaminose durch grosse Dosen Vitamin D / H. Kreitmair, T. Moll // Münch. med. Wschr. - 1928. - Bd. 75. - P. 637.
2. Holick M. F. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone is important for skeletal and cellular health / M. F. Holick // Current Opin. Endocrinol. Diabetes. - 2002. - Vol. 9. - P.87-98.
3. Hanley D. A. Vitamin D insufficiency in North America / D.A. Hanley // J. Nutr. - 2005. - Vol. 135. - P. 332-337.
4. Isaia G. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors / G. Isaia, R. Giorgino, G. Rini // Osteoporos. Int. - 2004. - Vol.14. - P. 577-582.
5. Holick M. F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis / M. F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. - 2004. - Vol. 79. -P. 362-364
6. Feskanich D. Willet W. C. , Colditz, G. A. Calcium, vitamin D, milk consumption and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women / D. Feskanich, W. C. Willet, G. A.Colditz // Am. J. Clin. Nutr. - 2003. - Vol. 77. - P. 504-511.
7. The vitamin D status in two risk groups from four European countries / R. Andersen, C. Brot, K.D. Cashman [and al.] // Proc. Nutr. Soc. - 2003. - Vol. 62. - P. 33A.
8. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial / C. Meier, H. W. Woitge, K. Witte [ et al.] // J. Bone Miner. Res.- 2004. - Vol. 19. - P.1221-1230.
9. Якименко Е.А. Патогенетические особенности остеопороза у больных ревматоидным артритом / Е. А. Якименко, В. В. Дець , В. В. Тбилели // Лікар. справа. - 2002. - №1. - С. 15-20.
10. In utero dietary exposure and risk of islet autoimmunity in children / C. M. Fronczak, A. E. Baron, H. P. Chase [et al.] // Diabetes Care. - 2004. - P. 3237-3242.
11. Lee L. T. Intake of calcium on vitamin D in 3 Canadian long-term care facilities / L.T. Lee, W. M. Drake, D. L. Kendler // J. Am. Diet. Assoc. - 2002. - Vol. 102. - P. 244-247.
12. Dietary macro- and micronutrient intakes of non-supplemented pre- and postmenopausal women with a perspective on menopause-associated diseases / P.G. Massé, J. Dosy, C.C. Tranchant [et al.] // J. Hum. Nutr. Diet. - 2004. - Vol. 17. - P. 121-132.
13. Lieberman D.A. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals / D.A. Lieberman, S. Prindiville, D. Weiss // J. Am. Med. Assoc. - 2003. - Vol. 290. - P. 2959-2967.

14. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women / B. Dawson-Hughes, S.S. Hall, E. A. Krall [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2004. - Vol.72. - P. 745-750.
15. Calcium, vitamin D, dairy products, and risk of colorectal cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort I. United States / M.L. McCullough, A.S. Robertson, G. Rodriguez [et al.] // *Cancer Causes Control.* - 2003. - Vol. 14. - P.1-12.
16. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and casual exposure to sunlight / J.A/ Pasco, M. J. Henry, G.C. Nicholson, G.C. Sanders [et al.] // *Med. J. Aust.* - 2001. - Vol.175. - P.401-405.
17. Апуховська Л.І. Фізіологічна функція вітаміну D<sub>3</sub> і його обмін в організмі у нормі та за деяких патологій / Л.І. Апуховська // *Укр. біохіміч. журнал.* - 2000. - Т. 72, №4-5. - С. 138-146.
18. Nowson C.A. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians / C.A. Nowson, C. Margerison C. // *Med. J. Aust.* - 2002. - Vol. 177. - P. 149-152.
19. Bikle D. D. Vitamin D and skin / D. D. Bikle // *Academic.* - 1997. - P. 379-394.
20. Davie J.R. A complex containing N-CoR, mSin3 and histone deacetylase mediates transcriptional repression / J.R. Davie // *Nature.* - 1997. - P. 43-48.
21. Hollis B. W. Detection of vitamin D and its major metabolites / B. W. Hollis // In: *Vitamin D*, edited by D. Feldman, F. H. Glorieux, and J. W. Pike. San Diego: Academic. - 1997. - P. 587-606.
22. Jehan F. Cloning and characterization of the mouse vitamin D receptor promoter / F. Jehan, H.F. Deluca // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1997. - P.10138-10143.
23. L'Abbe M.R. The Canadian health claim for calcium, vitamin D and osteoporosis / M.R. L'Abbe, S.J. Whiting, D.A. Hanley // *J. Am. Coll. Nutr.* - 2004. - Vol. 23. - P. 303-308.
24. Silver J. Vitamin D and the parathyroid glands / J. Silver, T. Naveh-Many // In: *Vitamin D*, edited by D. Feldman, F. H. Glorieux, and J. W. Pike. - San Diego: Academic. - 1997. - P. 353-367.
25. Suda T. Vitamin D and osteoclastogenesis / T. Suda, N. Takahashi // *Academic.* - 1997. - P. 329-340.
26. Calvo M. S. Vitamin D fortification in the United States and Canada: Current status and data needs / M. S. Calvo, S. J. Whiting, C. Barton // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2004.
27. Rapuri P. B. Effect of vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> supplement use on serum 25 OH D concentration in elderly women in summer and winter / P.B Rapuri, J.C. Gallagher, G Haynatzki // *Calcif. Tissue Int.* - 2004. - Vol. 74. - P. 150-156.
28. Darwish H. M. Recent advances in the molecular biology of vitamin D action / H.M. Darwish, H.F. Deluca // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* - 1996. - P. 321-344.
29. Yang S. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo / S. Yang, C. Smith, H.F. Deluca // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1993. - P. 269-286.
30. Masuda S. Different metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in target cells / S. Masuda, T. Okano, N.Kamao // *J. Bone Miner. Res.* - 1996. - P. 420.
31. Gallagher J.C. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly / J.C. Gallagher, H.K. Kinyamu, S.E. Fowler, B. Dawson-Hughes, G.P. Dalsky, S.S. Sherman // *J. Bone Miner. Res.* - 1999. - Vol. 13. - P. 475-482.
32. Hegyi L. The presence of apoptotic cells in human atherosclerotic lesions / L. Hegyi, S.J. Hardwick, M.J. Mitchinson, J.N. Skepper // *Amer. J. Pathology.* - 1997. - Vol. 150, №1. - P. 371-373.
33. Shaw N. J. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern / N.J. Shaw, B.R. Pal // *Arch. Dis. Child.* - 2002. - Vol. 86. - P. 147-149.
34. Kumar R. Vitamin D and the kidney / R. Kumar // In: *Vitamin D*, edited by D. Feldman, F. H. Glorieux, and J. W. Pike. San Diego // Academic. - 1997. - P. 275-292.
35. Elliott R.J. Calcification of the human thoracic aorta during aging / R.J. Elliott, L.T. McGrath // *Calcif. Tissue Int.* - 1994. - Vol. 54, №4. - P. 268-273.
36. Macdonald H.M. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids / H.M. Macdonald, S.A. New, M.H.N. Golden, M.K. Campbell & D.M. Reid // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2004. - Vol. 79. - P. 155-165.
37. Быць Ю.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В. Быць, В.П. Пишак, А. В. Атаман. - Киев; Черновцы: Прут, 1999.- 331 с.
38. Cotran R.S. Robbins Pathologic Basis of Disease Ed / R.S. Cotran, V. Kumar, S.L. Robbins. - W.B. Saunders com. - 1994. - P. 467-516.
39. Strugnell S.A. The vitamin D receptor-structure and transcriptional activation / S.A. Strugnell, H.F. Deluca // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1997. - P. 223-228.
40. Beckman M. Human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme / M. Beckman, P. Takidonda, E. Adikonda // *Biochemistry.* - 1996. - Vol. 35. - P. 8465-8472.
41. Атаман А.В. Энергообеспечение артерий и вен в связи с их разной устойчивостью к действию повреждающих факторов: дис.... доктора мед. наук: 14.00.16. / Атаман А.В. - К., 1990. - 434 с.
42. Identification and characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-responsive repressor sequences in the rat parathyroid hormone-related peptide gene / R. Kremer,

- M. Sebag, C. Champigny, K. Meerovitch, G. Hendy, J. White, D. Goltzman // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 16310-16316.
43. Биць Ю. В. Сучасні уявлення про патогенез артеріосклерозу менкебергівського типу / Ю.В. Биць, О.В. Голдобіна, В.Є. Досенко [та ін.] // *Фізіол. журнал.* – 2000. – Т. 46, №2. – С. 64–71.
  44. Якименко Е.А. Патогенетические особенности остеопороза у больных ревматоидным артритом / Е.А. Якименко, В.В. Дець, В.В. Тбилели // *Лікар. справа.* – 2002. – №1. – С. 15–20.
  45. Abernethy D.R. Calcium antagonist drugs / D. R. Abernethy, J. B. Schwartz // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V. 341, №19. – P. 1447–1457.
  46. Malloy P.J. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistant rickets. In: *Vitamin D*, edited by D. Feldman, F. H. Glorieux, and J. W. Pike // *Academic.* – 1997. – P. 765-787.
  47. Naveh-Manu T. Parathyroid hormone synthesis, secretion and action / T. Naveh-Manu, J. Silver // *Kidney Stones: Medical and Surgical Management.* – New York: Raven, 1996. – P. 175–199.
  48. Ньюман У. Минеральный обмен кости / У. Ньюман, М. Ньюман. – М.: Изд-во иностр. л-ры, 1961. – 270 с.
  49. Цыпленкова В.Г. Апоптоз / В.Г. Цыпленкова, Н.Н. Бескровнова // *Арх. патологии.* – 1996. – №5. – С. 71–74.
  50. Silver I J., Kronenberg H. M. Parathyroid hormone molecular biology and regulation. In: *Principles of Bone Biology*, edited by J. B. Bilezikian, L. G. Raisz, and G. A. Rodan. San Diego // *Academic.* – 1996. – Vol. 24. – P. 325-337.
  51. Li Q. Negative regulation of the human atrial natriuretic peptide gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3 / Q. Li, D.G.D. Gardner // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 4934–4939.
  52. Kahlen J. P. Functional characterization of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor binding site in the rat atrial natriuretic factor promoter / J. P. Kahlen, C. Carlberg // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 218. – P. 882–886.
  53. Carlberg C. Two nuclear signalling pathways for vitamin D / C. Carlberg, I. Bendik, A. Wyss // *Nature.* – 1993. – Vol. 361. – P. 657 – 660.
  54. Kimmel-Jenat C. Salt concentration determines 1,25-dihydroxyvitamin D3 dependency of vitamin D receptor-retinoid X receptor-vitamin D-responsive element complex / C. Kimmel-Jenat, T. Jehan, H.F. Deluca // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1997. – Vol. 341. – P. 75–80.
  55. Nishilli Y. Effect of vitamin D3 supplementation level on the postmortem tenderization of beef from steers / Y. Nishilli, K. Sato, T. Kobayashi // *J. Anim. Sci.* – 2002. – Vol. 80. – P. 971–81.
  56. Parikh S.J. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults / S. J. Parikh, M. Edelman, G. I. Uwaifo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1196–1199.
  57. Haffner D. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)2D3 / D. Haffner, B. Hocher, D. Muller [et al.] // *J. Hypertension.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1067–1075.
  58. Blacher J. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease / J. Blacher, A. P. Guerin, B. Pannier [et al.] // *J. Hypertension.* – 2002. – Vol. 38. – P. 938–942.
  59. Erben R. G. 1-Hydroxyvitamin D2 partially dissociates between preservation of cancellous bone mass and effects on calcium homeostasis in ovariectomized rats / R. G. Erben, U. Bante, H. Birner [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – Vol. 60. – P. 449–456.
  60. Morris H.A. Vitamin D. A hormone for all seasons—how much is enough? Understanding the new pressures / H. A. Morris // *Clin. Biochem. Rev.* – 2005. – Vol. 26. – P. 21–26.
  61. Vieth R. Vitamin D poisoning by table sugar / R. Vieth, T.R. Pinto, B.S. Reen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – P. 672.
  62. Савченко Л.В. Возможные механизмы антиоксидантного действия блокаторов кальциевых каналов при гипоксическом синдроме / Л.В. Савченко, Е.М. Дзубан, В.Д. Лукьянчук // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 1996. – Т. 59, №2. – С. 53–55.
  63. Merke J. Demonstration of 1,25(OH)2 vitamin D3 receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro / J. Merke, W. Hofmann, D. Goldschmidt [et al.] // *Calcified Tissue Int.* – 1987. – Vol. 41, №2. – P. 112–114.
  64. Koh E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 binds specifically to rat vascular smooth muscle cells and stimulates their proliferation in vitro / E. Koh, S. Morimoto, K. Fukuo [et al.] // *Life Sci.* – 1988. – Vol. 42, №2. – P. 215–223
  65. Kawashima H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates Ca-ATP-ase in a vascular smooth muscle cell line / H. Kawashima // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1988. – Vol. 150, №3. – P. 1138–1143.
  66. Inoue T. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates 45Ca2+ uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta / T. Inoue, H. Kawashima // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1988. – Vol. 152, №3. – P. 1388–1394.
  67. Yoshizaw T. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning / T. Yoshizaw, Y. Handa, Y. Uematsu // *Nature Genet.* – 1997. – Vol. 16. – P. 391–396.

68. Коваленко В.М. Корекція вільнорадикальних процесів аналогом вітаміну Е при ураженні печінки / В.М. Коваленко, О.С. Волошина, І. В. Кузьменко // Ліки. – 1997. - № 6. – С. 65–69.
69. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety / R. Vieth // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 69. – P. 842–56.
70. Darwish H.M. Analysis of binding of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor to positive and negative vitamin D response elements / H.M. Darwish, H.F. Deluca // Arch. Biochem. Biophys. – 1996. – Vol. 334. – P. 223–234.
71. Martin K.J. Vitamin D analogs: actions and role in the treatment of secondary hyperparathyroidism / K.J. Martin, E.A. Gonzalez // Semin Nephrol. – 2004. – Vol. 24. – P. 456–459.
72. Duthie G.G. Effects of antioxidants on vascular health / G. G. Duthie, H. C. Bellizzi // British Medical Bulletin. – 1999. – Vol. 55, №3. – P. 568–577.
73. Сторожок Н.Н. Ингибирующие эффекты смесей α-токоферола с β-каротином или витамином А при окислении эфиров полиненасыщенных жирных кислот / Н.Н. Сторожок, И. В. Кутузова // Вопросы мед. химии. – 1996. – Т. 42, Вып. 1. – С. 16–22.
74. Russell R.G.G. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again / R.G.G. Russell, M.I. Rogers // Bone. – 1999. – Vol. 25. – P. 97–106.
75. Покровский А.А. Исследование активности некоторых ферментов печени и почек крыс при D<sub>2</sub>-гипервитаминозе и экспериментальном рахите / А. А. Покровский, И. Я. Конь, А. О. Натансон [та ін.] // Вопросы питания. – 1971. – Т. 30, №3. – С. 25.
76. Duthie G.G. Effects of antioxidants on vascular health / G.G. Duthie, H.C. Bellizzi // British Medical Bulletin. – 1999. – Vol. 55, №3. – P. 568–577.
77. Takahashi F. A new analog of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 19-NOR-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content / F. Takahashi, J.L. Finch, M. Denda [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1997. – P. 105–112.
78. Shanahan C.M. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification / C.M. Shanahan, N.R. Cary, J.R. Salisbury [et al.] // Circulation. – 1999. – P. 2168–2176.

*Надійшла до редакції 27 травня 2009 р.*