

8. Кактурский, Л. В. Клиническая морфология алкогольной кардиомиопатии / Л. В. Кактурский // Архив патологии. – 2009. – № 5. – С. 21–22.
9. Юсупова, А. О. Алкогольная кардиомиопатия: основные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лекарственной терапии / А. О. Юсупова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10. – С. 649 – 656.
10. Цыпленкова, В. Г. Алкогольная кардиомиопатия. Внезапная сердечная смерть : автореф. дис.... д-ра мед. наук : 14.00.15 / Цыпленкова Валерия Герасимовна ; 2-ой Московский мед. ин-т им. Н. И. Пирогова. – М., 1988. – 35 с.
11. Квартыч, Е. И. Метаболизм этанола в печени и предрасположенность к алкоголю / Е. И. Квартыч, И. Н. Тихонова, Е. В. Помазанова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 136–137.
12. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 140 с.
13. Моисеев, В. С. Алкоголь и болезни сердца / В. С. Моисеев, А. А. Шелепин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 168 с.
14. Осколок, Л. Н. Патологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании / Л. Н. Осколок, А. А. Терентьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-2. – С. 340–344.
15. Шилов, А. М. Проблема алкогольной кардиомиопатии / А. М. Шилов // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. – 2013. – № 1. – С. 20–26.
16. Клеменов, А.В. Алкогольная кардиомиопатия: аспекты патогенеза и клиники / А. В. Клеменов // Клиницист. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 58–63.

VDR-ЗАВИСИМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВНЕСКЕЛЕТНЫХ ЭФФЕКТОВ ВИТАМИНА D В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ (ОБЗОР)

Дорошкова Н.А.¹, Ярец Ю.И.², Мышковец Н.С.¹

¹*Гомельский государственный медицинский университет*

²*Республиканский научно-практический центр радиационной
медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь*

Актуальность. Дефицит или недостаточность витамина D зарегистрированы у половины населения мира и являются актуальной проблемой современной медицины. Согласно мнению экспертов ВОЗ, в настоящее время от 50 до 80% жителей Земли имеют в той или иной степени выраженный дефицит витамина D, что позволяет рассматривать гиповитаминоз D как своего рода «метаболическую пандемию» [13, 16]. В исследовании 2023 – 2024 года выявлен дефицит витамина D в 28,7 % случаев и выраженный дефицит

в 6,1 % случаев, недостаточность – в 36,2 % случаев у жителей Гомельской области [3].

Проблема тиреоидной патологии имеет особое значение для Беларуси, особенно для Гомельской области. Это обусловлено радиационным воздействием на щитовидную железу в результате катастрофы на ЧАЭС на фоне дефицита стабильного йода. В результате заболеваемость патологией щитовидной железы у жителей Беларуси после катастрофы значительно увеличилась [10]. Согласно статистике, на начало 2025 года в Республике Беларусь выявлено 929 тысяч эндокринных патологий (примерно 10% населения). Общая заболеваемость детей, проживающих на территориях пострадавших от Чернобыльской катастрофы, в 2024 году, в сравнении с 2023 годом, увеличилась на 15,8% и составила 22 8379,7 случаев на 100 тысяч детского населения. Общая заболеваемость взрослого населения района, пострадавшего от катастрофы на ЧАЭС, в 2024 году, по сравнению с 2023 годом, уменьшилась на 7,3% и составила 132 711,8 случаев на 100 тысяч взрослого населения, при этом показатель общей инвалидности на 1,9% выше аналогичного показателя в 2023 году, особенно первичная инвалидность, по сравнению с 2023 годом, увеличилась на 7,6% [2].

В настоящее время интенсивно изучаются недостаточно охарактеризованные эффекты витамина D, среди которых центральное место принадлежит процессам модуляции клеточного роста, иммунитета и воспаления, экспрессии многих генов, кодирующих белки, задействованные в пролиферации, дифференцировке и апоптозе [1]. Принято считать, что гиповитаминоз D, сопровождаемый ослаблением модулирующих рецепторных эффектов кальцитриола, может выступать в роли пускового фактора при развитии целого ряда заболеваний с аутоиммунным механизмом, в том числе аутоиммунного тиреоидита [7].

Цель. Провести анализ литературных данных и оценить связь между заболеваниями щитовидной железы и дефицитом витамина D. Установить и обобщить механизмы молекулярного действия данного витамина на ткань щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Осуществлен систематический поиск в базах PubMed, eLIBRARY.RU и Google Академия. Критериям включения служили проспективные оригинальные исследования, эпидемиологические данные и обзоры по изучаемой проблеме. Включенные статьи были посвящены роли рецептора витамина D в реализации системных регуляторных эффектов, молекулярным механизмам его влияния на ткань щитовидной железы и коррелирующим с ними клиническим исходам.

Результаты и их обсуждение. Витамин D известен своими благоприятными эффектами на различные системы, обусловленными его плеiotропными свойствами и повсеместной экспрессией рецепторов [12].

Витамин может поступать в организм перорально с продуктами растительного (D₂, или эргокальциферол) или животного (D₃ или кальциферол) происхождения. При соответствующих оптимальных условиях образуется эндогенно в коже из 7-дегидрохолестерола в два последовательных этапа.

На первом этапе под действием УФ-излучения (280 – 320 нм) образуется пре-витамин, изомеризующийся в кальциферол в результате термочувствительного, но некаталитического процесса (теплового воздействия). Все виды, продуцирующие холестерин, способны синтезировать витамин D, под воздействием солнечного света нужной интенсивности.

Метаболизм витамина включает реакции последовательного гидроксилирования, катализирующиеся цитохром P₄₅₀-зависимыми оксидазами смешанного действия, которые находятся в митохондриях (CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1) или в эндоплазматическом ретикулуме (CYP2R1).

После первого гидроксилирования в положении C₂₅ образуется форма, отличающаяся наибольшим сродством к главному переносчику витамина и его метаболитов в крови – витамин D-связывающему белку (DBP). Имея длительный период полувыведения, кальцитриол (25(OH)D) считается основным маркером уровня витамина в организме. Реакция 25-гидроксилирования и образования 25(OH)D преимущественно происходит в печени под действием фермента CYP2R1. Кроме того, на уровень кальцидиола влияет активность фермента CYP27A1, обладающего 25-гидроксилирующей активностью и находящегося в различных тканях организма.

Второе гидроксилирование катализируется ферментом CYP27B1 (или 1 α -гидроксилазой) в положении C₁ α с получением активной формы – 1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол (1,25(OH)₂D), которая способна взаимодействовать с внутриклеточным рецептором витамина D (VDR). Основное депо циркулирующего 1,25(OH)₂D локализуется в почках, где процесс выделения в кровь регулируется строгими механизмами [6].

Количественный уровень в организме 1,25(OH)₂D координируется изнутри по средствам влияния (стимуляции или ингибирования) на транскрипцию генов, которые кодируют ферменты CYP27B1 и CYP24A1. На процесс регуляции влияют ионы кальция и фосфора, паратиреоидный гормон (ПТГ), фактор роста фибробластов 23 и сам 1,25(OH)₂D [6]. Известно, что 1,25(OH)₂D взаимодействует с VDR в ткани тонкого кишечника, повышая кишечную абсорбцию кальция, и рецепторами остеобластов, влияя на кальций-фосфорный обмен. При нормальной или избыточной концентрации кальция и фосфора в крови активность фермента 24-гидроксилазы (CYP24A1) возрастает, образуется альтернативный метаболит – 24,25(OH)₂D, обеспечивающий накопление кальция и фосфора в костной ткани [6, 14]. Субстратами для реакции 24-гидроксилирования ферментом CYP24A1 могут быть и 25(OH)D, и 1,25(OH)₂D. Предполагается, что основное биологическое значение 24-гидроксилирования, в предотвращении возникновения токсической концентрации метаболитов витамина D [15].

Основные физиологические функции кальцитриол реализует путём связывания со своим специфическим ядерным рецептором VDR, который регулирует экспрессию нескольких генов, преимущественно кодирующих белки метаболизма костной ткани, в том числе, остеопонтин, остеокальцин, коллаген, ПТГ, транспортеры кальция, натрия фосфата, щелочную фосфатазу, кальбиндин 1, 1 α -гидроксилазу и CYP24A1 [14].

VDR – белковая молекула, приблизительно 50 – 60 кДа, в зависимости от вида. Рецептор присутствует даже в тех тканях, которые изначально не считались мишенями для $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, например, мозге, сердце, половых железах, предстательной и молочной железе и кишечнике. VDR входит в семейство ядерных рецепторов (NRs), которые отвечают за экспрессию генов роста и дифференцировки клеток, поддержание гомеостаза и другие физиологические функции и действуют как лиганд-зависимые факторы транскрипции. Структурно рецептор витамина D, как и другие представители семейства NR, имеет доменную организацию.

VDR состоит из гибкого, вариабельного N-концевого домена, содержащего лиганд-независимый домен активации AF-1, ДНК-связывающего домена, шарнирной области, и C-концевого лиганд-связывающего домена, содержащего лиганд-зависимый домен активации AF-2 [14, 15].

Лиганд-связывающий домен является динамичной структурой, состоящей из трехслойного сэндвича α -спирали, которая стабилизируется при присоединении лигандов. Так называемый карман связывания рецептора, активируется при связывании лигандов с ним [7]. VDR считается единственным представителем в подсемействе NR1H/NR1I, который эволюционировал в эндокринный рецептор, взаимодействующий со своим специфическим лигандом ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), в субнанолярных концентрациях [5].

Примечательно, что витамин D и тиреотропный гормон (ТТГ) взаимодействуют с похожими типами рецепторов, известных как рецепторы стероидных гормонов, что делает исследование их корреляции особенно актуальным [12].

Многие исследования установили связь между уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке и уровнем ТТГ, гормонов щитовидной железы и антител к антипероксидазам. Исследования, сосредоточенные на влиянии добавок витамина D на функцию щитовидной железы, в основном проводились у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Значительное снижение уровней антител к пероксидазе щитовидной железы, антител к тиреоглобулину, ТТГ, гормонов щитовидной железы и тиреоглобулина наблюдалось у участников после 12 месяцев приема витамина D. Существенными оказались результаты авторов из Индии, по итогам исследования установивших, что 82,87% пациентов с заболеваниями щитовидной железы имели сопутствующий дефицит витамина D [4].

Кроме того, было установлено, что концентрация кальцидиола >50 нг/мл связана с существенным улучшением функции щитовидной железы, включая снижение уровня ТТГ и выраженности симптомов. Предполагается, что витамин D может быть предложен в качестве безопасного и экономичного подхода к улучшению функции щитовидной железы, а также может обеспечить защиту от развития аутоиммунного тиреоидита [11].

Витамин D играет иммуномодуляторную роль как во врожденной, так и в адаптивной иммунной системе, что способствует иммунной толерантности и, в данном случае, может способствовать подавлению иммунопатологического процесса при аутоиммунном тиреоидите. С одной стороны, активный витамин

D способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги и стимулирует антимикробную активность через ряд механизмов, ускоряющих транскрипцию генов антимикробных пептидов, таких как бета-дефензин и антимикробный пептид кателицидина. То есть витамин D улучшает хемотаксис, фагоцитарные и антимикробные свойства врождённых иммунных клеток. С другой стороны, витамин D также играет роль в регуляции адаптивного иммунитета, поскольку он модулирует активацию и дифференцировку наивных лимфоцитов CD⁴⁺ после презентации антигена дендритными клетками (DC) в лимфатических узлах.

Потенциальные механизмы ингибирования аутоиммунного процесса при аутоиммунном тиреоидите, которым может способствовать витамин D, нами обобщены следующим образом:

1. Витамин D подавляет экспрессию различных провоспалительных цитокинов из DC, в частности интерлейкины (IL): IL-2, IL-6 и IL-12, активирующие Т-клетки, одновременно усиливая экспрессию IL-10 (противовоспалительный или толерогенный цитокин). Развивается недостаточный иммунный ответ, что и помогает избежать чрезмерных врожденных реакций и последующих повреждений тканей (системного воспаления и/или септического шока). Кроме того, витамин D замедляет дифференцировку и созревание DC, что подтверждается снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости (MHC-II) и ко-стимулирующих молекул (CD40, CD80 и CD86). Сохранение незрелого фенотипа DC ведёт к снижению числа клеток, представляющих антиген, и стимуляции наивных Т-клеток, тем самым способствуя индукции толерантного состояния. Витамин также модулирует дифференцировку и активацию наивных лимфоцитов CD⁴⁺ в лимфатических узлах, что приводит к переходу от Т-хелпера (Th)1 к фенотипу Th₂, который ингибирует выработку воспалительных цитокинов, а также повышает количество противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-10).

2. Витамин может снижать экспрессию MHC-II в фолликулярных клетках щитовидной железы, тем самым предотвращая активацию Т-клеток и провоспалительный ответ цитокинов.

3. Витамин D воздействует на дифференцировку наивных Т-клеток в сторону фенотипа Th17, что ведёт к снижению продукции воспалительных цитокинов, таких как IL-17 (связанных с органоспецифическим аутоиммунным состоянием, воспалением и повреждением тканей). Он также способствует индукции Т-регуляторных клеток (Tregs) с повышением выработки противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF-β. Клетки Treg подавляют производство воспалительных цитокинов CD⁴⁺ Т-клетками, а также пролиферацию CD⁸⁺ (цитотоксических лимфоцитов) и антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, витамин D благоприятно влияет на восстановление соотношения Th17/Treg. Поскольку клетки Th17 в основном проявляют провоспалительную активность, что вторично вызывает развитие аутоиммунных заболеваний. Т-регуляторные клетки модулируют иммунную систему и сохраняют толерантность к собственным антигенам, что, в свою очередь, предотвращает аутоиммунность. Таким образом, витамин D играет значительную роль в предотвращении преувеличенных или аутоиммунных

ответов: существенно влияет на иммунные ответы, опосредованные клетками, и регулирует воспалительную активность Т-клеток.

4. Возможен также механизм регуляции В-лимфоцитов, витамин D влияет на гомеостаз В-клеток несколькими способами. Например, он понижает наивную активацию и пролиферацию В-клеток, запускает апоптоз активированных В-клеток. Кроме того, витамин подавляет генерацию памяти В-клеток и подавляет синтез иммуноглобулинов (IgG и IgM). Подобный контроль активации и пролиферации В-клеток может быть клинически важен при аутоиммунном тиреоидите, поскольку В-клетки, вырабатывающие аутореактивные антитела, играют значительную роль в патофизиологии аутоиммунитета.

Таким образом, витамин D вызывает переход от провоспалительного к более толерантному иммунному статусу, что ограничивает развитие реактивных Т-клеток, предотвращая воспаление и аутоиммунность [8,9].

Выводы. Анализ современной научной литературы подтвердил актуальность выбранной темы исследования и комплексность механизмов действия витамина D. Установлено, что патологии щитовидной железы ассоциированы с гиповитаминозом D.

Хотя некоторые механизмы, лежащие в основе взаимосвязи витамина D и патологий щитовидной железы, остаются неизвестными, они, вероятно, связаны с противовоспалительными и иммуномодуляторными свойствами. Существует обширная литература, изучающая сложную связь между дефицитом витамина D и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы; однако данные не дают однозначных результатов. Необходимость разобраться с неоднозначностью относительно причинно-следственной связи между витамином D и заболеваниями щитовидной железы оказывается крайне важной, поскольку приём витамина D недорог и имеет минимальные побочные эффекты, что может сделать его потенциально революционным в лечении гипотиреоза.

Подтверждение положительного эффекта витамина D в профилактике и лечении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы требует дополнительных исследований с более длительными периодами наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорошкова, Н. А. Витамин D как модификатор воспалительных процессов: сравнительный анализ при ревматоидном артрите и раке молочной железы / Н. А. Дорошкова // Innova. – 2025. – Т. 11, № 2. – С. 151–166.
2. Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21 ноября 2025 г. / под общ. ред. А. В. Рожко. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2025. – 160 с.
3. Ярец, А. А. Оценка обеспеченности витамином D населения Гомельской области в разные сезонные периоды / А. А. Ярец, В. Н. Бортновский, Ю. И. Ярец // Проблемы здоровья и экологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 76–84.

4. Babic Leko, M. Vitamin D and the thyroid: a critical review of the current evidence / M. Babic Leko, I. Juresko, I. Rozic [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 3586.
5. Carlberg, C. Genomic signaling of vitamin D / C. Carlberg // *Steroids.* – 2023. – Vol. 18, № 12. – P. e10927.
6. Carlberg, C. Vitamin D: A master example of nutrigenomics / C. Carlberg, M. Raczyk, N. Zawrotna // *Redox Biol.* – 2023. – Vol. 62 – P. e102695.
7. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases / S. Kivity, N. Agmon-Levin, M. Zisappl [et al.] // *Cellu Mol Biol.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 243–247.
8. Lebie dzinski, F. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice / F. Lebie dzinski, K.A. Lisowska // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15. – P. 3174.
9. Mele, C. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases / C. Mele, M. Caputo, A. Bisceglia // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – P. 1444.
10. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl / F. A. Mettler, M. R. Williamson, H. D. Royal [et al.] // *JAMA.* – 1992. – Vol. 288. – P. 616–619.
11. Physiological Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Improved Thyroid Function – Observations from a Community-Based Program / N. Mirhosseini, L. Brunel, G. Muscogiuri [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 58. – P. 563–573.
12. Modi, M. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and the severity of vitamin D deficiency by age group / M. Modi, P. Garg // *Clin Exp Reprod Med.* – 2025. – Vol. 52, № 1. – P. 71–78.
13. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population / P. Pludowski, W. B. Grant, S. N. Karras [et al.] // *Nutrients.* – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 391.
14. Structure and the Anticancer Activity of Vitamin D Receptor Agonists / A. Powała, T. Żołek, G. Brown [et al.] // *Brown Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 12. – e6624.
15. Rochel, N. Vitamin D and Its Receptor from a Structural Perspective / N. Rochel // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 12. – e2847.
16. van Schoor, N. Global overview of vitamin D status / N. van Schoor, P. Lips // *Endocrinol Metabol Clin North America.* – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 845–870.