

В.М. ЕРМОЛЕНКО,  
д.м.н., профессор,

Н.Н. ЧЕРНЫШЕВА,  
к.м.н.,

Кафедра нефрологии  
и гемодиализа РМАПО,  
Москва

# Кальцитриол: новые возможности известного соединения

*Кальцитриол – активный метаболит витамина D<sub>3</sub>, в течение многих лет применяется для лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с IV-V стадией хронической болезни почек. Наряду с традиционными органами-мишенями (почки, кишечник, паращитовидные железы), кальцитриол, взаимодействуя со специфическими ферментами (VDR) в различных органах и тканях, активно влияет на многие биологические процессы в организме, обеспечивая улучшение выживаемости больных на заместительной почечной терапии, осуществляя нефропротекцию при прогрессирующих нефропатиях, повышает резистентность к инфекциям. Настоящий обзор посвящен как традиционным, так и нетрадиционным эффектам кальцитриола.*

**К**альцитриол (1,25-дигидроксиголекальциферол) – метаболит витамина D (ВД), образующийся путем присоединения к нативному ВД двух гидроксильных групп (ОН) в 1 и 25 положении. Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению (секостероиды) нескольких форм ВД (D<sub>1</sub> - D<sub>3</sub>), из которых только D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> нашли широкое клиническое применение при различной патологии человека.

ВД традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов, однако ВД не является собственно витамином, поскольку только за счет двухступенчатой метаболизации

превращается в активную форму и оказывает подобно гормону многообразные биологические эффекты путем взаимодействия со специфическими рецепторами в ядрах клеток различных органов и тканей. Поэтому оправдано образующийся в почках кальцитриол называют D-гормоном.

Открытие и уточнение механизмов действия ВД тесно связано с историей рахита, первое достоверное описание которого относится к середине XVII века, хотя инвалидирующие изменения скелета, связанные с недостаточным пребыванием на солнце по религиозным и другими соображениями, были известны еще в глубокой древности. В последней четверти XIX века данные аутопсий, проведенных в Бостоне и Лейдене, свидетельствовали, что у 80-90% умерших детей имелись признаки рахита. В 1822 г. J. Sniadecki распознал важность пребывания на солнце для лечения и предупреждения рахита, а T. Palm (1890) лечил рахит солнечными ваннами.

Экспериментальное изучение рахита началось в начале XX века, когда В. Mellanby и соавт. воспроизвели рахит у собак и лечили животных маслом печени трески. Ультрафиолетовое облучение продуктов, например, молока, усиливало его антирахитическое свойства. Аналогичный эффект достигался скормливанием коровам облученных ультрафиолетом дрожжей. Проведенные исследования позволили установить, что существуют 2 основные формы ВД: витамин D<sub>3</sub>

(голекальциферол) и витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол). Источником холекальциферола являются животные продукты – рыбий жир, печень, яйца и т.д. Частично D<sub>3</sub> образуется в коже человека из 7 дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолета, причем за ультрафиолетовые лучи конкурирует кожный меланин и людям с темной кожей необходима более длительная ультрафиолетовая экспозиция, чем белокожим, для выработки равного количества холекальциферола. У пожилых людей кожная продукция D<sub>3</sub> снижена на 70% по сравнению с молодыми. В силу этого пожилым и темнокожим людям в физиологических условиях необходимо увеличивать потребление пищевого холекальциферола.

Эргокальциферол образуется из эргостерола под влиянием ультрафиолетового облучения. Эргостерол является основным компонентом мембран растительных клеток, выполняя ту же функцию, что и холестерин у животных и человека.

В организме человека и других млекопитающих витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> включаются в хиломикроны, поступают в лимфатическую систему и в дальнейшем в циркуляцию, связываясь с белком-переносчиком (ДВП). В печени оба соединения подвергаются гидроксильрованию (присоединению группы ОН к атому углерода в 25 положении) с участием 25-гидроксилазы. 25(ОН) D (кальцидиол) – основная циркулирующая форма ВД, период полувыведения которого равен 14 дням, отражающая запасы ВД в ор-

ганизме, и концентрация которого коррелирует с развитием рахита у детей, остеомалации у взрослых и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у больных с ХПН. Комплекс 25(OH) D-ДВП, профильтровавшись в почечных клубочках, связывается с мегалином плазматических мембран проксимальных канальцев и поступает в клетки канальцевого эпителия. В митохондриях 25(OH) D высвобождается из связи с ДВП и конвертируется 1 $\alpha$ -гидроксилазой в 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>-кальцитриол, являющийся активной формой ВД, участвующей в различных биологических реакциях и в регуляции минерального гомеостаза у здорового человека и больных ХБП.

Совместно с паратгормоном (ПТГ) кальцитриол обеспечивает стабильный уровень кальция в крови, повышая абсорбцию Ca<sup>2+</sup> в желудочно-кишечном тракте, и способствует высвобождению кальция из скелета за счет усиления остеокластической резорбции, а также усиливает всасывание фосфата в кишечнике путем транслокации Na/Pi переносчика фосфата IIV типа из цитоплазмы на апикальную мембрану энтероцитов. В почках кальцитриол усиливает экспрессию мегалина в проксимальных канальцах, супрессирует активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы и активирует 24-гидроксилазу, контролируя собственный гомеостаз, усиливает ПТГ-зависимую реабсорбцию кальция в канальцах, в костной ткани способствует дифференциации и созреванию остеокластов. Реагируя с VDR на парацитовидных железах (ПЦЖ), кальцитриол влияет на пролиферацию клеток железы и контролирует секрецию ПТГ.

Перчисленные эффекты кальцитриола осуществляются его взаимодействием со специфическими рецепторами (VDR) и комплексообразованием этой структуры с RXR (X рецептором ретиноидной кислоты). Образовавшийся комплекс (кальцитриол-VDR-RXR) поступает в ядро клеток, например, энтероцитов, где реагирует с D-респонсивным элементом (VDRE). Результатом взаимодействия является экспрессия на апи-

кальной мембране энтероцитов Ca-каналов, по которым кальций входит в энтероцит и с участием кальций связывающего белка (калбиндина 9K) быстро преодолевает внутриклеточные пространства и поступает в циркуляцию; одновременно усиливается транскрипция генов и синтез остеокальцина, остепонтина, щелочной фосфатазы и снижается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2 и интерлейкина-12), пептидов, родственных ПТГ.

При пищевом дефиците кальция ВД взаимодействует с VDR на остеобластах, индуцируя на плазматической мембране клеток экспрессию RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора (NF- $\kappa$ B)). Рецептор активатора NF- $\kappa$ B (RANK) плазматической мембраны преостеокластов, взаимодействует с RANKL, ускоряя дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты. Последние, продуцируя HCl и коллагеназы, растворяют матрикс костной ткани, высвобождая кальций и фосфор в циркуляцию, поддерживая постоянный уровень кальция в крови. Таким образом, основной физиологической функцией ВД является поддержание нормального содержания в крови фосфора и кальция, необходимого для минерализации скелета, обеспечения метаболических функций, включая проведение возбуждения по нервам.

Традиционными органами-мишенями для кальцитриола считают скелет, желудочно-кишечный тракт, почки, ПЦЖ, однако VDR обнаружены также в миокарде, мышцах, головном мозге, поджелудочной железе, гонадах и т.д., свидетельствуя о многочисленных регуляторных функциях этого метаболита ВД. Геномные эффекты кальцитриола реализуются в сроки от нескольких часов до нескольких дней. К негеномным эффектам, развивающимся в интервале от нескольких минут до нескольких часов, относят быстрое интестинальное увеличение абсорбции кальция (транскальтахия), повышение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, открытие Ca и Cl каналов

остеобластов, усиление миграции эндотелиальных клеток. Считают, что негеномные эффекты кальцитриола осуществляются через VDR, присутствующими на апикальной мембране клеток.

Взаимодействие кальцитриола с VDR на клетках ПЦЖ снижает экспрессию мРНК ПТГ, уменьшая тем самым синтез и секрецию ПТГ, и подавляет гиперплазию клеток ПЦЖ. На фоне прогрессирующих нефропатий, протекающих с гипокальциемией и гиперфосфатемией, на клетках ПЦЖ увеличивается экспрессия трансформирующего фактора роста альфа (ТФР- $\alpha$ ) и его рецептора и рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР), вызывающих гиперплазию клеток ПЦЖ и повышающих секрецию ПТГ. Кальцитриол индуцирует образование внутриклеточных ингибиторов (p21 и p27), прерывающих сигнал на активацию ТФР- $\alpha$ /ЭФР (1).

У больных с ХБП нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена, включая снижение продукции кальцитриола. Основной причиной снижения образования 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> является деструкция мест его образования в области почечных проксимальных канальцев, но одновременно под влиянием гиперфосфатемии, развивающейся вследствие уменьшения экскреции фосфата почками и повышения в крови уровня фактора роста фибробластов (FGF23), снижается активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы, конвертирующей 25ОНД в 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Помимо почек кальцитриол синтезируется активированными макрофагами, с чем ассоциирована гиперкальцемия при саркоидозе, и в плаценте, однако макрофагальная продукция не компенсирует дефицит кальцитриола у больных с заболеванием почек, что нарушает всасывание кальция в кишечнике и перманентную гипокальцемию. Последняя наряду с гиперфосфатемией является триггером развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) – самой частой формой ренальной остеодистрофии.

Повышение концентрации ПТГ в крови больных ХБП отмечается



при величине клубочковой фильтрации  $\leq 60$  мл/мин и увеличивается по мере прогрессирования нефропатии. Под влиянием секретируемого в избытке ПТГ в костях образуются полости резорбции, выполненные неорганизованным остеидом, при минерализации которого образуется неупорядочная кость (woven bone), склонная к длительно неконсолидирующимся переломам. При пролонгированном течении ВГПТ развивается фиброз трабекулярной кости (фиброзный остеит), а высвобождающийся в результате резорбции костной ткани кальций при недостаточном жестком контроле гиперфосфатемии вызывает отложения фосфата кальция в различных органах и тканях, в том числе в стенках сосудов, включая коронарные, и клапанах сердца, усугубляя сердечно-сосудистую морбидность и летальность. Наиболее выраженные проявления ВГПТ наблюдаются у больных на заместительной почечной терапии, однако профилактику и лечение ВГПТ необходимо начинать на ранних стадиях ХБП.

Лечение ВГПТ включает контролирование гиперфосфатемии (назначение фосфатсвязывающих гелей) и гипокальцемии (кальцитриол и другие активаторы VDR), назначение по строгим показаниям кальциймиметиков, коррекцию ацидоза, усиливающего мобилизацию кальция из скелета.

Доза кальцитриола, лечебное применение которого началось еще в 1972 г. (2), колеблется от 0,25 мкг или через 1 день у больных с начальной ХПН до 1,5 мкг/сут. у пациентов на ЗПТ. У последних препарат можно назначать ежедневно или в удвоенной дозе через день или

2 раза в неделю, что обеспечивает такое же снижение интактного ПТГ (иПТГ), как и ежедневный прием, но урежает эпизоды гиперкальцемии. Еще более эффективным считается внутривенное введение кальцитриола. Мета-анализ 21 клинического исследования по пероральному и внутривенному применению кальцитриола в дозе от 2,0 до 7,4 мкг/нед. продемонстрировал более быструю и более глубокую супрессию продукции ПТГ при внутривенном введении препарата (3). При пероральном приеме биодоступность кальцитриола не превышает 50%, а побочные реакции развиваются чаще.

Кальцитриол повышает абсорбцию кальция в тонком кишечнике и поэтому его назначение сочетают с дополнительным приемом кальция (500-1000 мг/сут.), что особенно важно для больных с преддиализной ХПН, находящихся на диете с ограничением белка и, соответственно, кальция. Одновременно с кальцием кальцитриол увеличивает всасывание в желудочно-кишечном тракте фосфата, которым особенно богаты мясо, рыба, молочные продукты. Повышение в крови уровня фосфора стимулирует продукцию ПТГ и индуцирует метастатическую кальцификацию. Поэтому коррекция гиперфосфатемии является важнейшим элементом профилактики и лечения ВГПТ.

Помимо традиционных органов-мишеней, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, ВД, точнее кальцитриол, исторически длительно считавшийся антирахитическим фактором, взаимодействуя со специфическими рецепторами, контролирует множество биологических процессов в организме.

D-гормон влияет на сердечно-сосудистую, ренин-ангиотензиновую, мышечную, кроветворную системы, процессы дифференциации, пролиферации и апоптоза, благодаря чему витамин D с успехом используется для лечения псориаза, различных злокачественных образований, аутоиммунных заболеваний и т.д. D-гормон супрессирует продукцию в миокарде коллагена I типа, скопления которого в первую очередь подвержены кальцификации (4), ингибирует образование факторов кальцификации – матриксного Gla-протеина и Runx2/Gbfa1 (5) и повышает экспрессию ингибиторов кальцификации – MBR2,  $\beta$ -катенина, интерлейкина-6. Подавляя образование и секрецию ПТГ, кальцитриол смягчает негативное влияние ПТГ на сердечно-сосудистую систему, эндотелиальную дисфункцию, ГЛЖ, развитие фиброза миокарда (6), пролиферацию гладкомышечных клеток (7). У нокаутных по VDR мышей ренин-ангиотензивная система (РАС) гиперактивна, что вызывает ГЛЖ, в то время как у животных, получавших D гормон, эти изменения отсутствуют, как и повышение продукции атриального натрийуретического пептида (АНП) кардиомиоцитами, обработанными эндотелином-1 (8). Лечение кальцитриолом уменьшает ГЛЖ как у животных со спонтанной гипертензией, так и у больных на программном гемодиализе (9).

В общей популяции дефицит витамина D сочетается с сердечно-сосудистой патологией (10), а применение витамина D модифицирует такие факторы риска как резистентность к инсулину, метаболический синдром, ожирение, склонность к тромбозам (11). Обеспеченность в популяции витамином D ассоциируется с более низкими цифрами артериального давления (АД) (12).

VDR обнаружены на В и Т лимфоцитах и дефицит ВД сопровождается снижением Т-клеточного иммунитета (уменьшение числа натуральных Т киллеров, продукции  $\gamma$ -интерферона, ИЛ-2) (13), в то время как восполнение дефицита ВД нормализует иммунный ответ (14).

**В настоящее время основным показанием для назначения кальцитриола являются высокий уровень ПТГ у больных на ЗПТ и с преддиализной ХПН. В то же время присутствие в большинстве тканей организма VDR и способность ВД и его метаболитов (кальцидиола и кальцитриола) влиять на многие биологические процессы (воспаление, дифференцировку клеток, продукцию цитокинов и т.д.) свидетельствуют об органопротективных свойствах D-гормона, включая нефропротекцию.**

Кальцитриол блокирует у животных обострения рецидивирующего энцефаломиелимита, являющегося моделью рассеянного склероза, и профилаксирует и даже излечивает у крыс аутоиммунный диабет I типа, предупреждая деструкцию островковых клеток поджелудочной железы. Отмечено благоприятное влияние кальцитриола на течение волчаночного нефрита, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита (15) и отторжение трансплантата (16).

У больных с терминальной уремией различные инфекции встречаются во много раз чаще, чем в популяции, являясь второй основной причиной (после сердечно-сосудистых осложнений) летальных исходов. Помимо ассоциированных с сосудистым доступом осложнений, диализные больные подвержены респираторным инфекциям. Кателицидины представляют собой семейство антимикробных пептидов, являющихся частью системы врожденного иммунитета, активных в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, вирусов и грибов. У человека обнаружен только один из этих пептидов (hCAP 18-cathelicidin antimicrobial peptide), обозначаемый LL-37 по своему активному фрагменту (17). Ген человека, кодирующий hCAP18, транскрипционно регуляторно регулируется VDR и назначение кальцитриола усиливает *in vitro* продукцию hCAP18 во многих органах и тканях. У больных на гемодиализе с низким уровнем циркулирующего hCAP18 повышен риск инфекционных осложнений (18).

VDR экспрессированы на клетках скелетных мышц у животных и человека, а у мышей, нокаутных по VDR, наряду с изменением структуры (укорочение) мышечных волокон, наблюдаются гипокальциемия, гиперфосфатемия, усиленная продукция патологически измененных мышечных белков (myf5, миогенина, изоформ легких цепей миозина). У лиц старческого возраста число VDR мышечной ткани прогрессивно сокращается, однако кальцитриол возможно способен замедлить возрастные изменения

мышц (24).

Кальцитриол и другие метаболиты витамина D, благодаря влиянию на активность PАС, могут усиливать эритропоэтический ответ на рчЭРП, а, уменьшая протеинурию, замедлять прогрессирование ХПН. На фоне лечения кальцитриолом крыс с субтотальной нефрэктомией у животных замедлялось развитие гломерулосклероза (20).

Многие эффекты кальцитриола воспроизводимы его предшествующим метаболитом 25(OH)D, являющимся также субстратом для 1 $\alpha$ -гидроксилазы, и др. метаболитами. Активность 25OHD<sub>3</sub> в 1000 раз меньше, чем 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, однако он оказывает схожие с кальцитриолом эффекты, поскольку его концентрация в сыворотке в 1000 выше (30 мкг/л), компенсируя в определенной степени низкое сродство 25(OH)D<sub>3</sub> к VDR.

Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в крови считается индикатором запасов витамина D в организме. У пожилых здоровых людей уровень 25(OH)D<sub>3</sub> < 30 мкг/л сочетается, как правило, с повышением концентрации ПТГ. Для предупреждения вторичного гиперпаратиреоза рекомендуется поддерживать нормальные значения 25(OH)D<sub>3</sub> не только у пожилых людей, склонных к развитию дефицита витамина D, но и у больных на хроническом гемодиализе (21). У последних низкие значения 25(OH)D<sub>3</sub> нередко сочетаются с рентгенологическими и морфологическими признаками остеопении вне зависимости от уровня кальцитриола, в то время как при адинамическом заболевании скелета находят высокие значения 25(OH)D<sub>3</sub> (22).

В общей популяции обеспеченность ВД ассоциирована с уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности (23). Аналогичная закономерность наблюдается у больных ХБП. В ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что выживаемость больных с III-V стадией ХБП, полу-

чавших кальцитриол, **выше**, а общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых осложнений ниже, чем у пациентов, не лечившихся метаболитами ВД (24, 25), причем небольшие дозы препарата практически исключают риски ухудшения функции почек и перевода больных на ЗПТ.

В известном ретроспективном (historical cohort) исследовании (26) было показано, что 2-летняя выживаемость 37173 гемодиализных больных, получавших инъекционные формы метаболитов ВД, была на 26% выше, чем у 13864 пациентов, не лечившихся метаболитами ВД. Согласно M. Naves-Diaz и соавт. (27), при пероральном назначении метаболитов ВД смертность больных на хроническом гемодиализе (n = 7203) от сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений и опухолевых заболеваний была значимо ниже, чем у 8801 больного,

Кальцитриол под фирменным названием Рокальтрол поставляет швейцарская фирма «Ф. Хоффманн-Ля Рош» в капсулах по 0,25 мкг для перорального приема. Препарат числится в списке ДЛО и нуждающиеся пациенты получают его бесплатно. В настоящее время в России зарегистрированы еще несколько метаболитов ВД или, как их предпочитают называть, активаторы VDR, Парикальцитол и Доксекальциферол, эффективность которых в ряде аспектов превышает эффективность Рокальтрола, однако они не включены в списки ДЛО.

которые не получали метаболитов, причем наибольший эффект достигался при назначении метаболитов в небольших дозах. Небольшие дозы препаратов оказывают меньшее влияние на уровень кальция и фосфора в сыворотке. По данным G. Block и соавт. (28) и S. Ganesh (29), как высокие, так и низкие значения этих минералов в сыворотке повышают морбидность и летальность гемодиализных больных. Благоприятное влияние на выживаемость


больных на гемодиализе парикальцитола и доксекальциферола еще выше, чем кальцитриола, однако суждения об улучшении выживаемости больных с ХПН при лечении метаболитами ВД разделяются не всеми авторами (30).

В настоящее время основным показанием для назначения кальцитриола являются высокий уровень ПТГ у больных на ЗПТ и с преддиализной ХПН. В то же время присутствие в большинстве тканей организма VDR и способность ВД и его метаболитов (кальцидиола и кальцитриола) влиять на многие биологические процессы (воспаление, дифференцировку клеток, продукцию цитокинов и т.д.) свидетельствуют об органопротективных свойствах D-гормона, включая нефропротекцию.

В основе этого феномена лежит

способность ВД ингибировать активность PASC, предотвращать гипертрофию клубочков у крыс с субтотальной нефрэктомией, уменьшать альбуминурию и пролиферацию мезангиальных клеток. У экспериментальных животных назначение кальцитриола сохраняло способность подоциты (31). У человека кальцитриол уменьшает протеинурию и связанное с экскрецией белка мезангиальное воспаление, а также модулирует иммунный ответ (32). Одновременно наблюдается снижение продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  и других цитокинов. У мышей с люпус-нефритом назначение кальцитриола снижало титр анти-ДНК-антител. Аналогичным антипротеинурическим и иммуномодулирующим действием обладают и другие метаболиты ВД, в частности парикальцитол (33).

У больных-реципиентов почечного трансплантата иммуносупрессивные эффекты кальцитриола, обычно назначаемого в связи с остеопорозом, менее очевидны и большинство исследований носит ретроспективный характер (34).

Кальцитриол под фирменным названием Рокальтрол поставляет швейцарская фирма «Ф. Хофманн-Ля Рош» в капсулах по 0,25 мкг для перорального приема. Препарат числится в списке ДЛО и нуждающиеся пациенты получают его бесплатно. В настоящее время в России зарегистрированы еще несколько метаболитов ВД или, как их предпочитают называть, активаторы VDR, Парикальцитол и Доксекальциферол, эффективность которых в ряде аспектов превышает эффективность Рокальтрола, однако они не включены в списки ДЛО. 

## Литература

- Dusso A., Cozzolino M., Lu Y. et al. 25-Dihydroxyvitamin D downregulation of TGF $\alpha$  / EGFR expression and growth signaling: a mechanism for the antiproliferative actions of the sterol in parathyroid hyperplasia of renal failure.
- The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004. 89-90: 507-11.
- Brickman A., Colew J., Norman A. Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D in uremic man. N. Engl J. Med. 1972. 287: 891-895.
- Fischer E., Harris D. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nefrol. 1993. 40: 216-220.
- Andress D. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. Kidney int. 2006. 69: 33-43.
- Zittrmann A., Schlithoff S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. Br. J. Nutr. 2005. 94: 483-492.
- Rostand S., Drueke T. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int. 1999. 56: 383-392.
- Davies M., Hruska K. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. Kidney Int. 2001. 60: 472-479.
- Xing N., Maldonado M., Bachman L. et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D3 and glucocorticoid pathways. Biochem. Biophys Res Commun. 2002. 297: 645-52.
- Pack C., Oh Y., Shin Y. et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 1999. 33: 73-81.
- Zhang Z., Sun L., Wang Y. et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2008. 73: 163-171.
- Martins D., Wolf M., Pan D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2007. 167: 1159-1165.
- Martini L., Wood R. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. Nutr Rev. 2008. 66: 291-297.
- Yu S., Cantorna M. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105: 5207-5212.
- Yang S., Smith C., Prah J., Luo X. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. Arch Biochem Biophys. 1993. 30: 98-106.
- Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005. 26: 662-687.
- Hullett D., Cantorna M., Redaelli C. et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Transplantation. 1998. 66: 824-828.
- Sorensen O., Cowland J., Askaa J., Borregaard N. An ELISA for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma. J. Immunol. 1997. 20: 53-59.
- Gombart A., Bhan I., Borregaard N. et al. Low plasma level of cathelicidin antimicro-
- bial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis. 2009. 15: 418-424.
- Bischoff-Ferrari H., Borchers M., Gudat F. et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res. 2004. 19: 265-269.
- Hirata M., Makibayashi K., Katsumata K. et al. 22-Oxocalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. Nephrol Dial Transplant. 2002. 17: 2132-2317.
- Cannata J., Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2002. 17: 1875-1878.
- Coen G., Mantella D., Manni M. et al. 25-hydroxyvitamin D levels and lone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. Kidney Int. 2005. 68: 1840-1845.
- Dobming H., Pilz S., Scarnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch. Intern. Med. 2008. 168: 1340-1349.
- Kovesdy C., Ahmadzadeh S., Anderson J. et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2008. 168: 397-403.
- Shoben A., Rudser K., de Boer I. et al. Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Nondialyzed CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 19: 1613-1619.
- Teng M., Wolf M., Ofsthun M. et al. Activated injectable vitamin d and hemodialysis survival: a historical cohort study. J. Am. Soc. Nephrol. 2005. 16: 1115-1125.
- Naves-Diar M., Alvarez-Hernandes D., Passlick-Deetjen J. et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialyzed patients. Kidney Int. 2008. 74: 1070-1078.
- Block G., Klassen P., Lazarus J. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2004. 15: 2208-2218.
- Ganesh S., Stack A., Levin N. et al. Association of elevated serum P<sub>04</sub>. CaXPO4 product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic haemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2001. 12: 2131-2138.
- Orland K., Lewin E. Use (or misuse) of vitamin D treatment in CKD and dialysis patients. NDT. 2008. 23: 1786-1789.
- Kuhlmann A., Haas C., Gross M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. Am. J. Physiol. 2004. 286: F2823-F2838.
- Veldman C., Cantorna M., De Luca H. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. Arch. Biochem. Biophys. 2000; 374: 334-338.
- Agrawal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005. 68: 2823-2828.
- Gregori S., Casorati M., Amuchastegui S. et al. Regulatory T cells induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplant tolerance. J. Immunol. 2001. 167: 1945-1953.