

## Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы)

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, С.Ю. Калинин<sup>2</sup>, Л.О. Ворслов<sup>2</sup>, Ю.А. Тишова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Гармония», Ярославль;

<sup>2</sup>кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников  
ФГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Контакты:** Игорь Адамович Тюзиков phoenix-67@list.ru

В литературном обзоре рассматриваются общие и частные вопросы клинической эндокринологии и патофизиологии нарушений обмена витамина D у мужчин. Общая часть обзора посвящена анализу немногочисленных пока эпидемиологических и клинико-экспериментальных исследований, показывающих важную роль дефицита витамина D как фактора ухудшения здоровья современных мужчин с точки зрения повышения у них кардиоваскулярных и онкологических рисков, а также показателей общей смертности. Показана высокая частота дефицита витамина D как в мире, так и в популяции российских мужчин. Приводятся лабораторные критерии различных видов нарушений обмена витамина D. В качестве частных примеров роли витамина D и нарушений его обмена у мужчин рассматриваются наиболее часто встречающиеся в андрологической практике воспалительные и опухолевые заболевания предстательной железы. Учитывая высокую распространенность таких патологий и дефицита витамина D в мужской популяции и тесную связь с системными гормонально-метаболическими нарушениями (ожирение, инсулинорезистентность, андрогенный дефицит), можно предполагать дополнительное негативное влияние дефицита витамина D на инициацию, клиническое течение и прогрессирование как системных нарушений гормонально-метаболического гомеостаза, так и заболеваний предстательной железы. Дальнейшее изучение витамина D в рамках андрологии может привести в перспективе к разработке новых рациональных фармакотерапевтических опций для патогенетического управления патологией предстательной железы.

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит витамина D, заболевания предстательной железы, хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак предстательной железы

### Vitamin D, men's health and prostate (literature review)

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, S. Yu. Kalinchenko<sup>2</sup>, L.O. Vorslov<sup>2</sup>, Yu.A. Tishova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic Garmonia, Yaroslavl;

<sup>2</sup>endocrinology Department of Postgraduated Faculty of Russian People's Friendship University, Moscow

General and private questions of clinical endocrinology and pathophysiology of vitamin D disorders at men are considered in the literary review. The general part of the review is devoted the analysis not numerous while epidemiological and the clinical-experimental researches showing an important role of vitamin D deficiency as a factor of deterioration of modern men health from the point of view of increase at them cardiovascular and oncological risks, and also indicators of the general death rate. High frequency of vitamin D deficiency both in the world, and in population of the Russian men is shown. Laboratory criteria of various kinds of vitamin D disorders are resulted. Inflammatory and tumoral prostate diseases which are the most often meeting in andrological practice are considered as a private examples of a role of vitamin D and its disorders at men. Considering their high prevalence, as well as prevalence of vitamin D deficiency, in man's population and a close connection with system hormonal-metabolic disorders (obesity, insulin resistance, androgen deficiency), it is possible to assume additional negative influence of vitamin D deficiency to initiation, clinical current and progressing both system disorders of hormonal-metabolic homeostasis, and prostate diseases too. The further development of vitamin D endocrinology within the limits of andrology can lead in the long term to working out new rational pharmacotherapeutical options for pathogenetic management of a prostate pathology.

**Key words:** vitamin D, vitamin D deficiency, prostate diseases, chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer

#### Введение

Витамин D в отличие от других витаминов не является таковым в классическом понимании этого термина, так как поступает в организм в неактивной форме и только за счет двухступенчатого метаболизма в организме превращается в биологически активную

форму 25 (ОН) – витамин D, к которой в клетках различных органов и тканей (головного мозга, предстательной железы, молочной железы, кишечника, иммунокомпетентных клетках) имеются специфические рецепторы (VDR – Vitamin D Receptors) [1, 2]. Эти факты позволяют говорить о наличии в организме еди-

ной эндокринной системы гормона D, функции которой состоят в генерировании и модулировании биологических реакций более чем в 40 тканях-мишенях посредством регуляции генной транскрипции в ДНК (медленный геномный механизм) и быстрых негеномных молекулярно-клеточных реакций [1, 2].

**Витамин D: биохимия, метаболические пути, оптимальные плазменные концентрации**

Витамин D – жирорастворимый витамин, который естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания. В организме человека он вырабатывается только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые лучи солнечного света определенной длины волны попадают на кожу. Биологически инертный витамин D для активации в организме должен пройти два процесса гидроксилирования (в печени и почках), в результате которых образуется физиологически активный 25 (ОН) – витамин D, сывороточная концентрация которого является наиболее объективным показателем статуса организма по витамину D [3, 4].

Дефицит витамина (гормона) D, как правило, является результатом неадекватного питания, нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте, повышенной потребности в нем, невозможности правильного использования витамина D или повышения его экскреции [1–4]. Однако эта метаболическая проблема сегодня рассматривается гораздо шире – как новая неинфекционная эпидемия XXI века среди взрослого населения Земли, которая демонстрирует достоверную взаимосвязь с другими широко распространенными в популяции гормонально-метаболическими нарушениями (дефицит половых гормонов, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз) и повышает риски общей, онкологической и кардиоваскулярной смертности у мужчин [5–8] (рис. 1).



Рис. 1. Классические и неклассические эффекты метаболитов витамина D (адаптировано из работы L.C. Castro [2])

В целом у 40–60 % населения земного шара статус витамина D расценивается как недостаточный, что, принимая во внимание эпидемиологический рост таких социально значимых заболеваний, как сахарный диабет, остеопороз, злокачественные опухоли и аутоиммунные болезни, развитие которых, в том числе, связывается с низкими уровнями витамина D, делает вопросы их коррекции весьма актуальными [9, 10]. Согласно имеющимся рекомендациям научных сообществ, выраженный дефицит витамина D диагностируется при содержании в крови 25 (ОН) – витамина D < 20 нг/мл, а уровень в пределах 21–29 нг/мл рассматривается как недостаточность витамина D. Оптимальным уровнем витамина D в крови для здорового человека считается уровень не менее 30–50 нг/мл [10].

**Витамин D, андрогены и мужское здоровье**

Низкие уровни витамина (гормона) D и тестостерона сопровождаются повышенными рисками мужской смертности [11]. Многие исследования выявили сезонные колебания уровня витамина (гормона) D, которые совпадают с годовыми циклами синтеза тестостерона у мужчин [5, 9, 11]. Высокий уровень в крови наблюдается летом и осенью, а низкий – зимой и весной. Мужчины, компенсированные по витамину (гормону) D, имеют достоверно более высокий уровень общего и свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов и достоверно более низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды крови по сравнению с мужчинами с дефицитом или недостаточностью витамина (гормона) D [5–7, 11]. Сочетанный дефицит свободного (биодоступного) тестостерона и 25 (ОН) – витамина D является достоверным фактором повышения риска фатальных событий у мужчин, подвергнутых коронарной ангиографии [12]. Регуляция экспрессии генов метаболизма витамина D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов, и дефицит половых гормонов может усиливать неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина D [13, 14]. Учитывая тесную доказанную связь дефицита витамина (гормона) D и тестостерона с ожирением у мужчин, существует мнение, что именно ожирение является важным промежуточным фактором, повышающим риск мужской смертности [15, 16]. По мнению некоторых исследователей, данное суждение в большей степени относится к популяции мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, у которых корреляционная связь между уровнем витамина D и тестостерона прослеживается более четко и достоверно, а частота дефицита или недостаточности витамина D, ассоциированного с гипогонадизмом, достоверно выше, чем в общей популяции мужчин [17]. Более частые нарушения обмена витамина (гормона) D, ассоциированные с высокой частотой гипогонадизма у мужчин при сахарном диабете 2-го типа, могут

объясняться, в частности, механизмами саркопении и саркопенического ожирения [18–21]. Существует точка зрения, что дефицит витамина D и тестостерона являются важными механизмами, нарушающими соотношение жирозапасующих и жиросжигающих гормонов, а развивающееся в результате ожирение способствует дальнейшему уменьшению уровня циркулирующего в крови витамина D за счет повышенного его захвата жировой тканью [22]. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза витамина D в коже, так как страдают соматическими заболеваниями, не позволяющими им долго находиться под прямыми лучами солнца [23]. Дефицит витамина D независимо связан с низким уровнем липопротеинов высокой плотности и степенью выраженности ожирения, а низкий уровень витамина D рассматривается как независимый предиктор ожирения [24]. В этой связи ассоциация между низким уровнем витамина D и инсулинорезистентностью как раз и может быть опосредована негативными метаболическими факторами ожирения [25]. Восполнение дефицита витамина (гормона) D, по мнению некоторых исследователей, благоприятно влияет на процессы промоции гена инсулина и метаболические эффекты эндогенного инсулина за счет стимуляции экспрессии инсулиновых рецепторов и улучшения инсулин-опосредованного внутриклеточного транспорта глюкозы [26–28]. Изменения в уровне внутриклеточного кальция также могут иметь неблагоприятные последствия для секреции инсулина, синтез которого, в свою очередь, является опосредованным и кальцием, а регулятором обмена последнего является витамин (гормон) D [29]. Поскольку витамин D оказывает модулирующее действие на иммунную систему, то гиповитаминоз D может вызывать системный воспалительный ответ, который, в свою очередь, способен индуцировать инсулинорезистентность [30, 31]. Инсулинорезистентность независимо от механизмов своего развития имеет существенное негативное влияние на половую и репродуктивную системы мужчины [32–36]. Некоторые исследователи выдвинули рабочую гипотезу, согласно которой к дефициту витамина D могут приводить также мутации гена *CYP27B1*, широко экспрессируемого в яичках и запускающего эффекты 25-гидроксилазы – активного фермента синтеза витамина D [37, 38].

#### Частота дефицита витамина (гормона) D в андрологической практике

Имеющиеся сегодня в андрологии пока единичные эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой частоте нераспознанного дефицита или недостаточности витамина D у больных уроандрологического профиля [39, 40]. Так, M.S. Pitman et al. (2011) проанализировали результаты обследования 3763 муж-

чин из урологических баз медицинских данных и пришли к выводу, что в настоящее время 68 % пациентов с заболеваниями в данной области имеют неадекватный уровень витамина D, а 52 % из них – нераспознанный дефицит или недостаточность витамина D [39]. Наиболее часто дефицит витамина D выявляется у пациентов моложе 50 лет (44,5 %), чернокожих (53,2 %) или испанской расы (41,6 %) [39]. В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака были независимыми предикторами статуса по витамину D [39]. По данным отечественных исследователей, около 50 % андрологических больных имеют недостаточность витамина (гормона) D, а у каждого третьего выявляется его дефицит, который ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью, заболеваниями предстательной железы и infertility [40]. По данным российского ретроспективного популяционного исследования, частота дефицита витамина (гормона) D среди мужчин составляет не менее 62 %, при этом 35 % имеют тяжелый дефицит на фоне ожирения [41].

#### Витамин D и хронический простатит

Блокада простатических рецепторов к витамину D в эксперименте приводит к развитию аутоиммунного хронического простатита [42, 43]. Экспериментальные исследования также установили способность агониста рецепторов витамина (гормона) D – элокальцитола – ингибировать активность простатических факторов роста, а также оказывать выраженное противовоспалительное действие на ткань предстательной железы [44, 45]. Кроме того, у метаболитов витамина (гормона) D выявлены выраженные антибактериальные свойства [46, 47] (рис. 2).

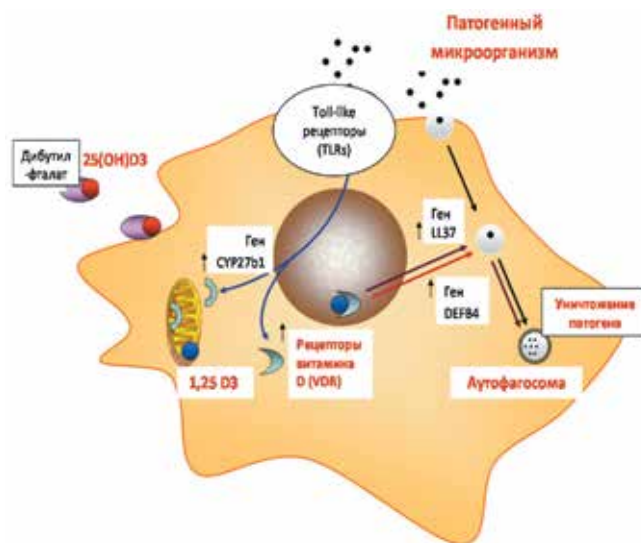


Рис. 2. Предполагаемые механизмы антибактериальных эффектов метаболитов витамина D (адаптировано из исследований J. Ghoshn et al. и M. Hewison [46, 47])

### Витамин D и доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рецепторы к витамину D широко представлены в ткани простатической гиперплазии, а их полиморфизм коррелирует с частотой доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), осложненной гистологическим простатитом [48–53]. Уровни 25 (ОН) – витамина D, альбумина, скорректированного по сывороточному кальцию, глобулина, связывающего половые стероиды, и липопротеинов высокой плотности находятся в достоверной обратной связи с объемом предстательной железы [54]. Витамин D ингибирует Rho-киназу (ROCK), циклооксигеназу-2 и простагландины E<sub>2</sub> в стромальных клетках простаты [51]. По имеющимся данным, терапия витамином D по 6000 Ед/сутки у больных ДГПЖ и с дефицитом витамина D приводит не только к уменьшению объема простаты, но также индуцирует синтез тестостерона и 5-α-дигидротестостерона в условиях избытка интерлейкина-8 и инсулиноподобного фактора роста-1 без каких-либо побочных эффектов [51]. В ходе иммуногистохимических исследований установлено, что мужская уретра экспрессирует рецепторы к витамину (гормону) D гораздо больше, чем мочевой пузырь или предстательная железа [55]. По мнению ряда авторов, эффекты витамина D на все указанные структуры нижних отделов урогенитального тракта могут опосредоваться за счет его способности ингибировать синтез интерлейкина-8, циклооксигеназы-2, интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α, что приводит к снижению активности системы ROCK – ключевой ферментной системы, способной приводить к развитию локального мышечного спазма не за счет изменения уровня кальция в миоцитах, а за счет повышения их чувствительности к кальцию (кальций-независимая мышечная контрактильность) [56, 57]. Поэтому перспективным фармакологическим таргетом для применения агонистов витамина D может стать не только предстательная железа, но и простатическая уретра и деструзор мочевого пузыря [55, 58] (рис. 3).

### Витамин D и рак предстательной железы

В настоящее время уточняются механизмы канцерогенеза рака предстательной железы (РПЖ), которые позволяют говорить об определенной роли витамина D в этом процессе, хотя взаимосвязь между витамином D и РПЖ до сих пор вызывает научные дискуссии, а имеющиеся данные являются неопределенными, а в ряде случаев даже противоречивыми [59, 60].

Н.Е. Meyer et al. (2013) в контролируемом исследовании (n = 2106) выявили положительные корреляции между плазменным уровнем 25 (ОН) – витамина D > 30 нмоль/л и риском РПЖ [61]. Данная связь выявлялась только при сборе образцов крови летом и осенью и отсутствовала при обследовании мужчин зимой и весной, что авторы связывают с сезонными колеба-

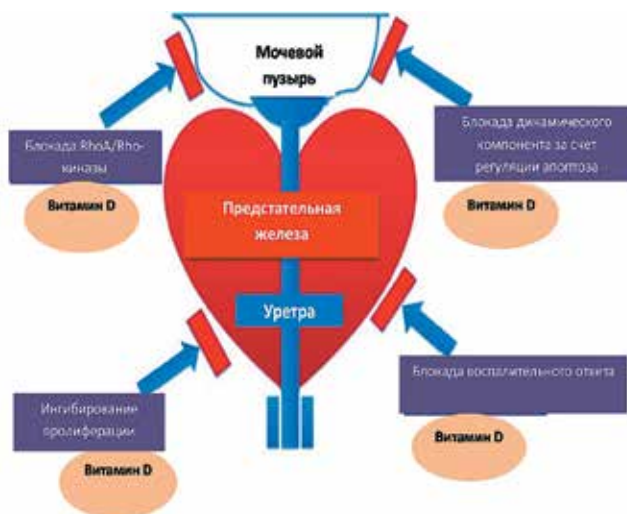


Рис. 3. Возможные механизмы влияния витамина D на анатомо-функциональное состояние пузырно-уретро-простатического комплекса (адаптировано из работы P.K. Manchanda et al. [48])

ниями уровня естественной инсоляции [61]. Один из самых последних метаанализов по данной тематике, основанный на изучении 21 релевантной публикации из базы данных PubMed и MEDLINE (11941 больных РПЖ и 13870 здоровых добровольцев), выявил достоверное повышение риска РПЖ на 17 % для мужчин с более высоким уровнем 25 (ОН) – витамина D в крови [60]. Правда, авторы метаанализа не указывают, что они понимают под словосочетанием «более высокий уровень витамина D». В другом метаанализе было показано, что риск развития РПЖ может быть связан не только с плазменным уровнем витамина D, но и полиморфизмом гена рецепторов к витамину D [62]. Так, для мужчин-носителей гена *BsmI* доказан достоверно более высокий риск РПЖ, выявленный во всех исследованиях, по сравнению с носителями других генов рецепторов к витамину D [62]. Для носителей гена *TaqI* был выявлен повышенный риск развития рака ротовой полости, грудных желез и базальноклеточного рака, в то время как в отношении РПЖ риск оказался пониженным [62]. Для носителей гена *FokI* выявлен повышенный риск в отношении рака кожи и пониженный риск для развития глиомы [62]. Носители гена *ApaI* имели повышенный риск развития базальноклеточного рака, особенно лица азиатской популяции. Результаты метаанализа свидетельствуют, что наличие гена *VamI* является наиболее важным генетическим предиктором в отношении развития рака в популяции в целом [62]. Напротив, наличие гена *TaqI* снижает у мужчины риск развития РПЖ, т.е. в этом смысле является раковопротективным геном [62].

Крупный систематический обзор 2013 г., посвященный роли витаминов и минералов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и рака, не выявил для витамина D или его замещения при дефиците или недостаточности никаких достоверных влияний

на сердечно-сосудистую патологию, риски рака и общей смертности [63]. Аналогичное заключение в отношении витамина D было сделано и в более раннем метаанализе 2011 г. [64]. И в то же время, по данным W.B. Grant (2014), дефицит витамина D ассоциируется с увеличением риска развития более агрессивного РПЖ у пациентов с повышенным уровнем простатспецифического антигена в крови или подозрением на РПЖ по результатам пальцевого ректального исследования предстательной железы [65]. Поэтому предварительное определение уровня витамина D в крови перед пункционной биопсией предстательной железы у этих категорий пациентов может иметь важное значение с точки зрения прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии [65].

Несмотря на неоднозначные и нередко противоречивые данные о роли витамина D в патогенезе заболеваний предстательной железы, с определенной долей вероятности можно утверждать, что этот гормон достоверно вовлечен в механизмы ожирения, инсулинорезистентности, окислительного стресса, дефицита тестостерона у мужчин, а именно они сегодня рассматриваются многими исследователями и клиницистами как новые системные факторы патогенеза заболеваний предстательной железы [66–68].

### Заключение

Несмотря на пока недостаточное количество доказательных исследований, посвященных патофизиоло-

гической роли нарушений статуса витамина D у мужчин с заболеваниями предстательной железы, тем не менее не вызывает сомнения тот факт, что дефицит и недостаточность витамина D считаются сегодня частой, но практически не выявляемой лабораторной находкой у андрологических больных, хотя данные доказательной медицины достоверно свидетельствуют о высокой частоте дефицита и недостаточности витамина D в современной популяции в целом и у мужчин, в частности. Крупные эпидемиологические исследования доказывают все возрастающую роль дефицита и недостаточности витамина D у мужчин не только в патогенезе остеопороза (классические эффекты), но и, прежде всего, в патогенезе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, депрессии и андрогенного дефицита (неклассические эффекты), которые играют все более усиливающую негативную роль в механизмах нарушения анатомо-функционального состояния основной андрогенозависимой системы мужчины – урогенитального тракта. С этих позиций современным практикующим андрологам крайне важно иметь общее представление о биологической роли витамина D в функционировании мужской мочеполовой и репродуктивной систем, а также четко представлять себе патофизиологическое обоснование и перспективы его клинического применения для фармакотерапии таких наиболее частых андрологических заболеваний, как заболевания предстательной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
2. Castro L.C. The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(8):566–75.
3. Holick M.F. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87–98.
4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: Nat Acad Press, 2010.
5. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al.; EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166(1):77–85.
6. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol* 2012;77(1):106–12.
7. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43(32):223–5.
8. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Low free testosterone is associated with heart failure mortality in older men referred for coronary angiography. *Eur J Heart Fail* 2011;13(5):482–8.
9. Rojansky N., Brzezinski A., Schenker J.G. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod* 1992;7(6):735–45.
10. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911–30.
11. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Sex steroids and mortality in men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol* 2010;73(5):613–21.
12. Lerchbaum E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Combination of low free testosterone and low vitamin D predicts mortality in older men referred for coronary angiography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(3):475–83.
13. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2010;121(1–2):368–71.
14. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction* 2012;144(2):135–52.
15. Glass A.R., Swerdloff R.S., Bray G.A. et al. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45(6):1211–9.
16. Jorde R., Grimnes G., Hutchinson M.S. et al. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res* 2013;45(9):675–81.
17. Bellastella G., Maiorino M.I., Olita L. et al. Vitamin D deficiency in type 2 diabetic patients with hypogonadism. *J Sex Med* 2014;11(2):536–42.
18. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):575–82.
19. Talaie A., Mohamadi M., Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance

- in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5(1):8.
20. Kim T.N., Park M.S., Lim K.I. et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(4):525–32.
21. Hurskainen A.R., Virtanen J.K., Tuomainen T.P. et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(5):418–23.
22. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Amer J Clin Nutr* 2000;72(3):690–3.
23. Compston J.E., Vedi S., Ledger J.E. et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Amer J Clin Nutr* 1981;34(11):2359–63.
24. Камычева Е., Joakimsen R.M., Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr* 2003;133(1):102–6.
25. Li H.W., Brereton R.E., Anderson R.A. et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011;60(10):1475–81.
26. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017–29.
27. Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2003;84(2–3):223–30.
28. Maestro B., Molero S., Bajo S. et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Function* 2002;20(3):227–32.
29. Milner R.D., Hales C.N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetol* 1967;3(1):47–9.
30. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):26–34.
31. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol* 2007;132(6):2169–80.
32. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией. *Андрол генит хир* 2011;4:34–9.
33. Тюзиков И.А. Синдром хронической тазовой/простатической боли и метаболический синдром у мужчин: патофизиологические корреляции и перспективы патогенетической полимодальной терапии. *Медицинский Алфавит. Больница* 2014;1:26–31.
34. Тюзиков И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек (обзор литературы). *Сахарный диабет* 2014;1:47–56.
35. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Тишова Ю.А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы. *Рус мед журн* 2013;34:1768–73.
36. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрол генит хир* 2013;2:5–10.
37. Foresta C., Strapazzon G., De Toni L. et al. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):646–52.
38. Shinkyo R., Sakaki T., Kamakura M. et al. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;324(1):451–7.
39. Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruby G.W., Katz A.E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis. *J Urol* 2011;186(4):1395–9.
40. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование). *Материалы X конгресса «Мужское здоровье» с международным участием. Минск, 2014. С. 89–91.*
41. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Жуков А.Ю. и др. Распространенность дефицита D-гормона (25OHD3) у пациентов с ожирением в России: ретроспективное популяционное исследование. *Материалы VII Международного конгресса ISSAM. М., 2013. С. 78–9.*
42. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(8):404–12.
43. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis. *J Autoimmun* 2009;32(2):140–8.
44. Crescioli C., Villari D., Forti G. et al. Des (1-3) IGF-I-stimulated growth of human stromal BPH cells is inhibited by a vitamin D3 analogue. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198(1–2):69–75.
45. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C. et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol* 2006;177(12):8504–11.
46. Ghosn J., Viard J.P. Vitamin D and infectious diseases. *Presse Med* 2013;42(10):1371–6.
47. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(6):337–45.
48. Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2012;28(4):377–81.
49. Sampson N., Madersbacher S., Berger P. Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(13–14):390–401.
50. Habuchi T., Suzuki T., Sasaki R. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* 2000;60(2):305–8.
51. Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review. *Can J Urol* 2013;20(4):6820–5.
52. Ruan L., Zhong W.D., Li Z.M., Hua X. Relationship between vitamin D receptor gene Fok I polymorphisms and benign prostatic hyperplasia complicated by histological prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011;17(10):880–3.
53. Kivineva M., Bläuer M., Syväälä H. et al. Localization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor (VDR) expression in human prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;66(3):121–7.
54. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2013;190(2):608–14.
55. Comeglio P., Chavalmane A.K., Fibbi B. et al. Human prostatic urethra expresses vitamin D receptor and responds to vitamin D receptor ligation. *J Endocrinol Invest* 2010;33(10):730–8.
56. Adorini L., Penna G., Fibbi B., Maggi M. Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:146–52.
57. Mullan R.J., Bergstralh E.J., Farmer S.A. et al. Growth factor, cytokine, and vitamin D receptor polymorphisms and risk of benign prostatic hyperplasia in a community-based cohort of men. *Urology* 2006;67(2):300–5.
58. Crescioli C., Morelli A., Adorini L. et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):962–72.
59. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128(6):1414–24.
60. Xu Y., Shao X., Yao Y. et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(9):1465–77.
61. Meyer H.E., Robsahm T.E., Bjørge T. et al. Vitamin D, season, and risk of prostate cancer: a nested case-control study within Norwegian health studies. *Am J Clin Nutr* 2013;97(1):147–54.
62. Xu Y., He B., Pan Y. et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumour Biol* 2014;35(5):4153–69.



63. Fortmann S.P., Burda B.U., Senger C.A. et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
64. Chung M., Lee J., Terasawa T. et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827–38.
65. Grant W.B. Vitamin d status: ready for guiding prostate cancer diagnosis and treatment? *Clin Cancer Res* 2014;20(9): 2241–3.
66. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция. *Андрол генит хир* 2013;4:36–44.
67. Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G. Metabolic syndrome and urological diseases. *Rev Urol* 2010;12(4): 157–80.
68. Gsur A., Madersbacher S., Haidinger G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and prostate cancer risk. *Prostate* 2002;51(1): 30–4.