



ВИТАМИН D В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева
Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев,
Украина

Витамин D обладает плеiotропным действием, оказывая влияние на органы и ткани организма. Его влияние на костную ткань осуществляется за счет контроля гомеостаза кальция и фосфатов, а также путем прямого действия на клетки костной ткани и их метаболизм. Регенерация кости в условиях дефицита витамина D находится в стадии активного изучения. Представленный обзор литературы обобщает механизмы действия витамина D на кость. В обзоре раскрываются особенности регенерации кости и роль дефицита витамина D на этапах регенерации (воспаления, формирования мягкого и твердого регенератов с последующим его ремоделированием). Отмечено, что данные, представленные в литературе, фрагментарны, однако дают возможность оценить значение витамина D в этом сложном процессе. Данные экспериментальных исследований на животных свидетельствуют, что в большинстве исследований добавление в рацион питания животным с экспериментально моделированным травматическим повреждением витамина D способствовало формированию полноценного регенерата. Результаты клинических исследований рассмотрены в трех аспектах: распространенность дефицита витамина D у пациентов с переломом, роль витамина D в профилактике и влияние препаратов витамина D на заживление перелома. Показана высокая частота присутствия дефицита витамина D у пациентов с нарушением консолидации отломков, однако данные, касающиеся профилактики риска перелома и лечения пациентов с переломами, противоречивы, что побуждает к проведению дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: витамин D, дефицит, риск перелома, регенерация кости, экспериментальные исследования, клинические наблюдения

Vitamin D has a pleiotropic effect, affecting the organs and tissues of the body. It affects the bone tissue by controlling calcium and phosphates homeostasis, as well as by direct affect on the bone tissue cells and their metabolism. The study of bone regeneration under conditions of vitamin D deficiency is under active research. The literature review summarizes the mechanisms of vitamin D action on a bone, the features of bone regeneration and the role of vitamin D deficiency at the stages of regeneration (inflammation, the formation of soft and hard regenerates with its subsequent remodeling). It is noted that the data presented in the literature are fragmented, but make it possible to evaluate vitamin D significance in this complex process. Data from experimental animal studies indicate that in most of the studies, the addition of vitamin D to diet of the animals with experimentally modeled traumatic damage contributed to the formation of full-fledged regeneration. We examined the results of clinical trials in three aspects: the prevalence of vitamin D deficiency in patients with a fracture, the role of vitamin D in prevention and the effect of vitamin D preparations on fracture healing. A high percentage of the presence of vitamin D deficiency in patients with impaired consolidation of fragments is shown; however, with regard to the prevention of fracture risk and the treatment of patients with fractures, the data are contradictory, which prompts further research in this direction.

Keywords: vitamin D, deficiency, risk of fracture, bone regeneration, experimental studies, clinical observations

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 428-438

The articles published under CC BY NC-ND license

Vitamin D in Bone Regeneration: from Experimental Research to Clinical Practice

V.V. Povoroznyuk, N.V. Dedukh, M.A. Bystrytska



Введение

Регенерация кости – это каскад биологических событий, которые синхронизируются и регулируются клеточными, молекулярными и генетическими факторами, влияющими на восстановление целостности и прочности кости [1]. Этот процесс уникален, в конечном итоге кость полностью микроскопически и макроскопически восстанавливает

свою исходную структуру. Однако целый ряд состояний могут привести к нарушению регуляции регенерации кости: возраст, прием глюкокортикоидов, сопутствующие заболевания (остеопороз, сахарный диабет, нейрофиброматоз, нарушение иммунной системы, онкология и др.) и др. [2]. Среди факторов, регулирующих метаболизм кости и влияющих на ее регенерацию, активно исследуют витамин D.

Общая информация о витамине D

Витамин D поступает в организм человека через кожу вследствие солнечной инсоляции и с продуктами питания. Метаболизм витамина D, начинающийся в коже под влиянием солнечной инсоляции, продолжается в печени с образованием кальцидиола (25(OH)D) и завершается в почках формированием активной формы кальцитриола (1,25(OH)2D3).

Известно, что витамин D оказывает классическое действие, обусловленное влиянием на кальций-фосфорный обмен, и плеiotропное действие на различные органы и ткани организма. Его дефицит вызывает патологию костной системы (остеопороз, рахит, остеомалацию) [3]. Биологическое действие кальцитриола осуществляется через рецептор к витамину D – VDR. На сегодняшний день выявлен ядерный рецептор, регулирующий экспрессию до 2000 генов, и два рецептора клеточной мембраны, расположенные на поверхности и внутри плазматической мембраны, осуществляющие опосредованное негеномное действие [4, 5]. В проведенных исследованиях установлено, что от 1000 до 13000 клеток способны отвечать на витамин D с участием 3-4% генома [6, 7].

Кальцитриол связывается с рецепторами клеток в кишечнике, почках, паращитовидных железах и кости, регулирует уровень кальция и фосфора в плазме и, таким образом, принимает участие в развитии, росте и поддержании гомеостаза скелета, влияя на минерализацию и качество кости.

Статус витамина D и диагностические критерии оценки представлены в рекомендациях по поступлению в организм и лечению дефицита витамина D в Центральной Европе, которые были разработаны специалистами из разных стран (Польша, Великобритания, Чешской Республики, Украины, Республики Беларусь, Венгрии и Израиля) [8]. Диагностическим критерием витамина D в соответствии с рекомендациями является определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D до 50 нмоль/л (20 нг/мл) рассматривают как дефицит витамина D, от 50 до 75 нмоль/л (от 20 до 30 нг/мл) – недостаточность или субоптимальный уровень, от 75 до 125 нмоль/л (30-50 нг/мл) – адекватный уровень, от 125 до 250 нмоль/л (50-100 нг/мл) – повышенный, выше 250 нмоль/л (100 нг/мл) – высокий, представляющий риск для здоровья, выше 500 нмоль/л (200 нг/мл) – токсичный.

Предпосылки для обоснования дефицита витамина D как фактора риска перелома и его роли в регенерации кости

Влияние витамина D на кость. Классическая точка зрения заключается в том, что витамин D влияет на кость косвенно, контролируя гомеостаз кальция и фосфатов. Дефицит витамина D приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, низкие показатели которого в сыворотке крови индуцируют биосинтез паратгормона, что приводит к повышению резорбции кости и отражается на ее качестве.

Наряду с классическими представлениями о роли витамина D в метаболических процессах организма, доказано его прямое действие на клетки костной ткани и их метаболизм. Установлено, что костные клетки экспрессируют VDR, а также митохондриальные ферменты: 25-гидроксивитамин D 1 α -гидроксилазу (CYP27B1) и 25-гидроксивитамин D 24-гидроксилазу (CYP24A1) [9]. С помощью 25-гидроксивитамин D 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) комплекс 25(OH)D-витамин D-связывающий белок превращается в 1 α ,25(OH)2D3, принимающий участие в регуляции процессов резорбции кости, дифференцировке остеогенных клеток, минерализации остеоида и заживлении перелома [9, 10, 11]. Имеются данные, что усиление резорбции кости под действием 1 α ,25(OH)2D3 может осуществляться через повышение остеобластами экспрессии рецептора лиганда ядерного фактора каппа Б (RANKL), который связывается с рецептором-активатором ядерного фактора кВ (RANK), расположенном на преостеокластах и остеокластах, что повышает остеокластогенез и активность остеокластов [12, 13].

Установлено, что витамин D стимулирует остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, одним из механизмов является модуляция экспрессии интегрина α v3 и его субклеточной организации, который играет ключевую роль в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты через усиление взаимодействия α v3 с фибронектином [14].

Изучение влияния витамина D на кость не ограничилось исследованием его активной формы. Используя транскрипционный анализ, было показано, что не только кальцитриол (1,25(OH)2D3), но и гидроксированный метаболит 24R,25(OH)2D3 индуцировал транскрипцию генов в клетках остеобластической линии и дозозависимо повышал в них биосинтез щелочной фосфатазы, остеокальцина и усиливал минерализацию [15]. В целом меха-

низ действия витамина D на кость находится в стадии активного изучения.

Влияние витамина D на течение репаративного остеогенеза. На сегодняшний день заживление перелома рассматривают в основном как процесс, включающий 4 стадии: воспаление, формирование мягкого и твердого регенерата с последующим его ремоделированием.

В области перелома на стадии воспаления взаимодействуют несколько типов клеток (воспалительные, иммунные, сосудистые, фибробластического, хондрогенного и остеогенного дифференгов), поэтапно создающие провизорные ткани (фиброретикулярную ткань и хондроид) регенерата с последовательным формированием костной ткани. Важную роль в процессе регенерации кости играют местные и системные регуляторные факторы, включая остеогенные и ангиогенные, гормоны, воспалительные цитокины, антиоксиданты, аминокислоты и др. Среди них значительная роль отводится витамину D и его метаболитам, однако имеются лишь единичные исследования, в которых изучено их действие на различные стадии репаративного остеогенеза (рис.) [2,15, 16, 17, 18].

Доказано, что витамин D принимает участие в регуляции регенерации на всех стадиях, влияя на ангиогенез регенерата путем стимуляции фактора роста сосудов (VEGF). Имеется исследование, в котором в эксперименте на мышцах после перелома бедренной кости доказана роль VEGF в заживлении перелома. Путем ингибирования активности VEGF на стадии эндохондральной и интрамембранной оссификации регенерата, путем нейтрализации рецептора VEGF в регенерате выявлено снижение ангиогенеза, формирования костной ткани и ее минерализации вследствие, как рассматривают авторы, прямого аутокринного влияния VEGF на дифференцировку остеобластов [19]. Кроме того, VEGF, путем связывания с рецептором VEGFR1 на остеокластах, регулирует их дифференцировку и активность на стадии ремоделирования кости [20].

Большое значение в регенерации кости имеет и активация витамином D фактора роста тромбоцитов (PDGF). Известно, что PDGF способствует повышению клеточных популяций в зоне перелома, стимулирует митотическую активность эндотелиальных клеток, формирующих капилляры, что повышает ангиогенез,

Рис. Клеточные эффекты витамина D на различных стадиях регенерации (адаптировано по Gorter EA et al. [2]).



Примечание: VEGF – фактор роста сосудов, PDGF – фактор роста тромбоцитов, BMP3 – костный морфогенетический белок 3, IL – интерлейкин, TNF-α – фактор некроза опухоли-α, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, IGF – инсулиноподобный фактор роста, FGF 23 – фактор роста фибробластов 23, TNAP – неспецифическая щелочная фосфатаза, ОК – остеокласты, ОБ – остеобласты; + – позитивное действие, ± – сомнительное действие.

активизирует макрофаги, играющие роль в биосинтезе биологически активных веществ и утилизации детрита в зоне перелома [21]. Также индуцирует регенерацию кости костный морфогенетический белок (ВМРЗ, остеогенин), экспрессируемый остеобластами остеоида и остеокластами [22].

Витамин D и его метаболиты принимают участие и на последующих стадиях регенерации, в частности, в энхондральной оссификации, дифференцировке остеобластов и биосинтезе ими остеокальцина и остеопонтинина, неспецифической щелочной фосфатазы (TNAP), экспрессии фактора роста фибробластов 23 (FGF 23), а также стимуляции остеокластогенеза на этапе ремоделирования [23].

В последние годы открыт новый механизм действия метаболита витамина D — 24R,25(OH)2D — в регенерации кости, который авторы рассматривают как «критический катализатор» в стимуляции восстановления кости после перелома [15]. Под действием этого метаболита синтезируется лактозилкерамид — воскообразное жировое соединение, которое способствует сигнализации в области дефекта, и за счет этого увеличивается площадь регенерата и его биомеханические свойства, что создает основу для полноценной регенерации.

Необходимо отметить, что данные, представленные в литературе и касающиеся влияния витамина D на стадийность процесса регенерации кости, фрагментарны, однако дают возможность оценить его значение в этом сложном процессе.

Экспериментальные исследования регенерации кости на животных. На различных моделях животных было показано, что дефицит витамина D приводит к нарушению регенерации кости и остеоинтеграции имплантатов.

На основе опубликованных работ (с 1984 по 2007 г.) были проанализированы результаты экспериментов на животных (кролики, крысы, морские свинки) после воспроизведения перелома или дефекта на фоне дефицита витамина D [24]. Авторы выявили, что добавление в рацион животных витамина D способствовало репаративному остеогенезу с формированием полноценного регенерата.

В более поздних работах также подтверждено позитивное влияние витамина D на регенерацию кости при сочетании добавок кальция и холекальциферола, что оказывало системное влияние на организм и приводило к ускорению течения регенерации кости [25]. В другом исследовании, проведенном этими же авторами, при сравнительном исследовании регенерации кости в условиях заполнения дефекта

аллопластическим биоматериалом с локальным или системным введением кальцитриола, авторы выявили его стимулирующее влияние на регенерацию, но эффект был выше на фоне системного действия [26].

В 2019 г. M. Ray [27] провела метаанализ 20 экспериментальных исследований по оценке влияния витамина D на регенерацию кости, в 16 из которых были получены положительные результаты. Однако автор отметила, что разнообразные дизайны исследования (моделирование перелома в различных частях скелета, возраст животных, продолжительность наблюдения, методы оценки результатов и др.) указывают на необходимость всесторонних исследований с разработкой адекватных дизайнов и сопоставимой оценкой результатов.

Значение витамина D в регенерации кости было доказано на модели нокаутных мышей Sup24a1-/-, у которых отсутствует биосинтез 24R,25(OH)2D3 [15]. После перелома у животных в регенерате выявлено замедление энхондральной оссификации, что сопровождалось формированием небольшого по площади регенерата со сниженной прочностью. Введение животным 24R,25(OH)2D3 (но не 1,25(OH)2D3) приводило к восстановлению течения репаративного остеогенеза.

Итак, на основе данных, представленных в литературе, возможно заключить, что витамин D играет позитивную роль в регенерации кости, принимая участие на всех стадиях регенерации, однако выявлены лишь отдельные звенья его действия на клетки и их метаболизм в процессе заживления перелома. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения сложного механизма его влияния на этапы репаративного остеогенеза.

Результаты клинических исследований

Результаты клинических исследований нами рассмотрены в трех аспектах: распространенность дефицита витамина D у пациентов с переломом, роль витамина D в профилактике перелома и влияние добавок или препаратов витамина D на заживление перелома.

Распространенность дефицита витамина D у пациентов с переломом. Существует большое количество состояний, которые могут привести к дефициту витамина D: возраст, географическая широта проживания, образ жизни, особенности питания, различные заболевания и другие причины [3]. Результаты обследования пациентов с переломами в различных частях скелета также показали, что в высоком проценте случаев у них имел место дефицит витамина D [28, 29, 30],

который можно рассматривать как отражение общепопуляционного дефицита и как один из факторов риска перелома [4].

Был исследован уровень витамина D у 118 взрослых лиц ($68,7 \pm 13,4$ года) на ранней стадии заживления перелома и установлено, что 63,6% больных имели дефицит витамина D [31]. Авторы заключили, что пациентам с переломом необходимо адекватное потребление витамина D для повышения его уровня в сыворотке крови. Результаты другого исследования показали, что в течение года среда у взрослого населения с переломами (208 мужчин и 319 женщин, средний возраст $49,7 \pm 19,9$) у 71% лиц присутствовал субоптимальный уровень витамина D (кальцитриол < 75 нмоль/л), а у 40% – дефицит (< 50 нмоль/л) и у 11% – тяжелый дефицит (< 25 нмоль/л) [28]. Высокая распространенность дефицита витамина D (40%) или тяжелого дефицита (11%) была обнаружена в общей популяции (Нидерланды) взрослых пациентов с переломами [32].

На основании анализа данных литературы, проведенного E.A. Gorter et al. [28], дефицит витамина D регистрировали у 22-100% пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, в то время как у пациентов с переломами другой локализации – от 13 до 50%. При этом у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости дефицит витамина D присутствует не только в зимние месяцы, но и в летние. Из обследованных 1090 пациентов после перелома бедренной кости у 45% уровень 25(OH)D был ниже 10 нг/мл, у 81% – ниже 20 нг/мл, а у 96% – ниже 30 нг/мл [33]. Метаанализ исследований витамина D3 показал, что при уровне 25(OH)D более 40 нмоль/л риск низкоэнергетического перелома не повышается [34]. Ежедневная доза от 400 до 800 МЕ витамина D3 была адекватна для коррекции дефицита.

Если в отношении широкого распространения гиповитаминоза у пациентов с переломами исследователи едины во мнении, то при изучении консолидации отломков в этих условиях получены различные данные.

Регенерация кости в условиях дефицита витамина D. В большинстве исследований показано, что дефицит витамина D влияет на заживление перелома, однако присутствуют работы, в которых не подтверждена эта взаимосвязь.

Выявлено, что частота несращений после перелома была выше в группе пациентов с дефицитом витамина D (9,7%) по сравнению с пациентами, у которых изначально не было дефицита (0,3%), и теми, которые принимали витамин D (1,7%; $p < 0,001$) [16].

Частота дефицита витамина D у пациентов

с нарушением регенерации большеберцовой кости была выше (60%) по сравнению с пациентами (30%) с нормальным сращением перелома [35]. Уровень витамина D у пациентов с нарушением регенерации был достоверно ниже по сравнению с пациентами с нормальным сращением ($25,8 \pm 20,4$ нмоль/л и $49,03 \pm 26,9$ нмоль/л, соответственно). При этом распространенность гиперпаратиреоза при несращении была выше, чем при нормальном течении регенерации (33% и 9,3% соответственно). По мнению авторов, гиповитаминоз D, обусловленный географической широтой района проживания, вызывает вторичный гиперпаратиреоз, который, в свою очередь, может быть одной из причин нарушения репаративного остеогенеза.

Безусловно, для определения роли витамина D у пациентов с нарушением репаративного остеогенеза данных недостаточно, могли быть и другие факторы, которые не были учтены, однако результаты проведенных исследований показывают, что дефицит витамина D во время перелома у пациентов может отражаться на консолидации отломков в последующем.

Влияние дополнительного приема витамина D на заживление перелома.

Одним из дискуссионных является вопрос необходимости профилактики или лечения пациентов с переломом путем введения в схему лечения витамина D, хотя установлено, что в условиях применения витамина D (880 МЕ) и кальция (1000 мг) увеличивается площадь регенерата [36] и минеральная плотность кости (МПК) [37]. В 2011 году был представлен обзор литературы по влиянию витамина D на заживление перелома [24]. На основе проведенного анализа авторы установили, что пожилые люди с различными типами переломов требуют вторичной профилактики, направленной на снижение риска падений и развития остеопороза, особенно если пациент пожилого возраста и имеет дефицит витамина D. Однако только около 20% пожилых людей получали витамин D во время лечения и после заживления перелома [33]. Аналогичные данные были представлены и в другом исследовании. На фоне недостаточности витамина D большинство пациентов с переломом бедренной кости (98,2% и 88,3% в 2011 и 2015 годах соответственно) не получали препараты витамина D [38]. Исследования последних лет показывают, что пациентам с остеопорозом, дефицитом витамина D и с высоким риском перелома и падений, а также при заживлении перелома следует назначать препараты кальция и витамина D [39, 40]. В то же время результаты анализа 81 рандомизированного контролируемого исследования,

которые включали 53 537 участников, показали, что дополнительный прием витамина D не предотвращает переломы и падения, а также не имеет клинически значимого влияния на МПК. Кроме того, не выявлено различий между эффектами высоких и низких доз витамина D [41]. Однако, если основываться на рекомендациях Национального общества остеопороза 2018 г. (проанализировано три метаанализа Научно-консультативного комитета по питанию и Кокрановского обзора), можно сделать вывод о том, что у пожилых людей витамин D в сочетании с кальцием снижает риск перелома, однако это сочетание не распространяется на переломы проксимального отдела бедренной кости [42].

Дискутабельным является вопрос о дозах витамина D. Имеются данные, что суточная доза витамина D3 от 400 до 800 МЕ может быть достаточна для устранения его дефицита [34].

Согласно исследованиям, опубликованным в журнале JAMA, высокие дозы витамина не улучшают МПК у здоровых взрослых лиц и могут даже оказывать негативное влияние [43]. Имеются исследования, в которых авторы утверждают, что назначение высоких доз витамина D (500 000 МЕ) даже в условиях прерывистой дозировки повышает риск падений и переломов в течение трех месяцев после достижения концентрации в плазме около 90-120 нмоль/л [44].

Аналогичные данные о неэффективности использования высоких концентраций представлены на основе проведения клинического исследования, в котором пациенты в течение 12 мес. ежемесячно получали разово 24 000 МЕ витамина D3 (как аналог рекомендуемой дозы 800 МЕ в день), 60 000 МЕ и 24 000 МЕ витамина D3 плюс 300 мкг 25(OH)D [45]. Авторы не установили повышения функциональной способности пациентов и зафиксировали повышение риска падений по сравнению с дозой 24 000 МЕ.

На основе проведенного трехлетнего двойного слепого рандомизированного клинического исследования установлено, что высокие дозы витамина D3 (4 000 и 10 000 МЕ) приводят к потере МПК в лучевой кости, а доза в 10 000 МЕ была связана со значительным снижением МПК в большеберцовой кости по сравнению с приемом пациентами 400 МЕ ежедневно [43]. Кроме того, риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии был повышен у пациентов, получавших высокие дозы. В этом исследовании дополнительно препараты кальция получали лица с потреблением кальция в диете менее 1200 мг в день.

В соответствии с рекомендациями Национальной группы по остеопорозу (NOGG)

не рекомендуется назначать высокие дозы холекальциферола женщинам и мужчинам в возрасте ≥ 50 лет с повышенным риском перелома, оптимальная доза – 800 МЕ ежедневно с кальцием от 700 до 1200 мг [46].

Рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим услугам (USPSTF) сводятся к тому, что данных, представленных в литературе относительно приема кальция и витамина D отдельно или в сочетании (400 МЕ витамина D и более 1000 мг кальция), недостаточно для оценки баланса «польза – вред» при первичной профилактике переломов у женщин в постменопаузальном периоде [47, 48]. Однако эти рекомендации не распространяются на лиц с остеопоротическими переломами в анамнезе, повышенным риском падений, диагнозом остеопороза или с дефицитом витамина D. В этих случаях для профилактики остеопороза Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) рекомендует ежедневный прием не менее 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D (для поддержания уровня 25(OH)D в сыворотке крови > 50 нмоль/л), а также в питании должно быть достаточное количество белка (1-1,2 г/кг массы тела) [49].

Заключение

Витамин D – гормон с плейотропным действием, который играет важную роль в метаболических процессах организма. К нему имеются рецепторы практически во всех клетках организма, в том числе и в клетках костной ткани. На сегодняшний день доказано прямое и не прямое влияние витамина D на костную ткань и регенерацию кости. Однако если в экспериментальных исследованиях на животных получены в основном положительные результаты, хотя проведенные исследования были разноплановые, то результаты клинических исследований имеют много «слепых зон». В отношении дефицита витамина D у больных с переломами представлена обширная доказательная база, частично доказана его роль в нарушении репаративного остеогенеза, однако, что касается профилактики риска перелома и лечения пациентов с переломами, неясна зависимость от дозы витамина D и интервала между дозами. Безусловно, витамин D играет роль в заживлении переломов, но имеющиеся данные слишком противоречивы, чтобы объяснить механизмы его влияния на репаративный остеогенез и профилактику переломов, что побуждает к проведению дальнейших исследований в этом направлении.

Финансирование

Обзор написан в соответствии с планом научно-исследовательской работы Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины: «10-летний риск и частота остеопоротических переломов у населения Украины: возрастные и региональные особенности». Дополнительной финансовой поддержки авторы не получали, в том числе со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011 Jun;42(6):551-55. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031
- Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone*. 2014 Jul;64:288-97. doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026
- Поворознюк ВВ, Плудовски П (ред). Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: моногр. Киев: Издат. Заславский АЮ; 2015. 262 с.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111
- Carlberg C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D. *Front Physiol*. 2014 Apr 29;5:167. doi: 10.3389/fphys.2014.00167. eCollection 2014.
- Pike JW. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):3-10. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.012
- Pudowski P, Karczarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokó D, Czech-Kowalska J, Dbski R, Decsi T, Dobrzaska A, Franek E, Guszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiyk JB, Ksiopolska-Orowska K, Lewiski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Taaaj M, Varbiro S, mijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Oct;15(5):443-49. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8
- Saldaña L, Vallés G, Bensiamar F, José Mancebo F, García-Rey E, Vilaboa N. Paracrine interactions between mesenchymal stem cells and macrophages are regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Sci Rep*. 2017 Nov 7(1):14618. doi: 10.1038/s41598-017-15217-8
- van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence that both 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006 Oct 15;99(3):922-35. doi: 10.1002/jcb.20875
- Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:495. doi: 10.1038/bonekey.2013.229. eCollection 2014.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, Brunetti G, Lo Muzio L, Grano M, Mori G. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and α V3 Expression. *Stem Cells Int*. 2018 Feb 28;2018:6958713. doi: 10.1155/2018/6958713. eCollection 2018.
- Martineau C, Naja RP, Hussein A, Hamade B, Kaufmann M, Akhouayri O, Arabian A, Jones G, St-Arnaud R. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D3 and its effector molecule FAM57B2. *J Clin Invest*. 2018 Aug 1;128(8):3546-57. doi: 10.1172/JCI98093
- Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma*. 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
- Ramos M. Vitamin D and fragility fractures. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(1 Suppl):40-44. doi: 10.4321/S1889-836X2017000200008
- de Freitas RP, Nunes FP, dos Santos LM, Weckwerth PH, Silveira EMV, Gulinell JL, Santos PL. Influence of vitamin D in bone healing. *J. Oral Diag*. 2017; 02:e20170014. doi: 10.5935/2525-5711.20170014
- Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jul 23;99(15):9656-61. doi: 10.1073/pnas.152324099
- Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016 Oct;91:30-38. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.013
- Shah P, Keppler L, Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J Oral Implantol*. 2014 Jun;40(3):330-40. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173
- Dumic-Cule I, Peric M, Kucko L, Grgurevic L, Pecina M, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018 Nov;42(11):2619-26. doi: 10.1007/s00264-018-4153-y
- Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:499. doi: 10.1038/bonekey.2013.233. eCollection 2014.
- Eschle D, Aeschlimann AG. Is supplementation of Vitamin D beneficial for fracture healing? A short review of the literature. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011 May;2(3):90-93. doi: 10.1177/2151458511408568
- Hong HH, Chou TA, Yang JC, Chang CJ. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration

- in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Oct;23(10):1187-92. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x
26. Hong HH, Yen TH, Hong A, Chou TA. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J Cell Mol Med.* 2015 Jun;19(6):1208-17. doi: 10.1111/jcmm.12460
27. Ray M. Vitamin D and fracture healing: an ongoing puzzle. *Int J of Orth.* 2019 April 28;6(2):1050-60. doi: 10.17554/j.issn.2311-5106.2019.06.302
28. Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in adult fracture patients: prevalence and risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016; 42: 369–378. Published online 2015 Jul 21. doi: 10.1007/s00068-015-0550-8
29. Ramason R, Selvaganapathi N, Ismail NH, Wong WC, Rajamoney GN, Chong MS. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Hip Fracture Seen in an Orthogeriatric Service in Sunny Singapore. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014 Jun;5(2):82-86. doi: 10.1177/2151458514528952
30. Ettehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon.* 2014 Feb;19(1):e10946. doi: 10.5812/traumamon.10946
31. Fentaw Y, Woldie H, Mekonnen S, Tsegaye AT. Change in serum level of vitamin D and associated factors at early phase of bone healing among fractured adult patients at University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a prospective follow up study. *Nutr J.* 2017 Sep 5;16(1):54. doi: 10.1186/s12937-017-0277-y
32. Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma.* 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
33. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, Egli A, Theiler R, Platz A, Staehelin HB, Simmen HP, Meier C, Dick W, Grob D, von Eckardstein A, Bischoff-Ferrari HA. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int.* 2013 Nov;24(11):2765-73. doi: 10.1007/s00198-013-2400-z
34. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):935-45. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
35. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran.* 2013;51(10):705-10.
36. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, Amling M, Rueger JM, Lehmann W. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013 Feb;133(2):187-92. doi: 10.1007/s00402-012-1650-0
37. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004 Sep;75(3):183-88. doi: 10.1007/s00223-004-0167-0
38. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Civinini R, Brandi ML. The use of cholecalciferol in patients with hip fracture. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017 Jan-Apr;14(1):48-53. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.048
39. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* 2018 Jun 22;35:365-85. doi: 10.22203/eCM.v035a25
40. Aguilar Del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas Baztán F, Gómez Alonso C, González Lama Y, Malouf Sierra J, Borrego RS, Segura de la Morena J, Suárez Pérez JA, Valdés Y Llorca C. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol.* 2020 Feb;36(2):93-95. doi: 10.1080/09513590.2019.1650346
41. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):847-58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
42. Francis R, Aspray T, Fraser W, Macdonald H, Patel S, Mavroei A, Schoenmakers I, Stone M. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. 2018 Dec [cited 2019 Dec 19]. Available from: https://www.endocrinology.org/media/3593/nos_vitamin_d_and_bone_health_in_adults_web.pdf
43. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 Aug 27;322(8):736-45. doi: 10.1001/jama.2019.11889
44. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Feb;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
46. NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Electronic resource]. National Osteoporosis Guideline Group. 23 June 2017. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/musculoskeletal-and-joints-/nogg-osteoporosis-guideline/453250.article>
47. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld S, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1592-99. doi: 10.1001/jama.2018.3185
48. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Goulay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1600-12. doi: 10.1001/jama.2017.21640
49. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for

Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):122-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005

REFERENCES

- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011 Jun;42(6):551-55. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031
- Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone*. 2014 Jul;64:288-97. doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026
- Povoroznjuk VV, Pludovski P (red). Deficit i nedostatochnost' vitamina D: jepidemiologija, diagnostika, profilaktika i lechenie: monogr. Kiev: Izdat. Zaslavskij AJu; 2015. 262 p.(In Russ.)
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111
- Carlberg C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D. *Front Physiol*. 2014 Apr 29;5:167. doi: 10.3389/fphys.2014.00167. eCollection 2014.
- Pike JW. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):3-10. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.012
- Pudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokó D, Czech-Kowalska J, Dbski R, Decsi T, Dobrzaska A, Franek E, Guszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiyk JB, Ksiopolska-Orowska K, Lewiski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Taaaj M, Varbiro S, mijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Oct;15(5):443-49. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8
- Saldaña L, Vallés G, Bensiamar F, José Mancebo F, García-Rey E, Vilaboa N. Paracrine interactions between mesenchymal stem cells and macrophages are regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Sci Rep*. 06 Nov 2017, 7(1):14618. doi: 10.1038/s41598-017-15217-8
- van Driel M, Koedam M, Burman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence that both 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006 Oct 15;99(3):922-35. doi: 10.1002/jcb.20875
- Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:495. doi: 10.1038/bonekey.2013.229. eCollection 2014.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, Brunetti G, Lo Muzio L, Grano M, Mori G. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and α V3 Expression. *Stem Cells Int*. 2018 Feb 28;2018:6958713. doi: 10.1155/2018/6958713. eCollection 2018.
- Martineau C, Naja RP, Hussein A, Hamade B, Kaufmann M, Akhouayri O, Arabian A, Jones G, St-Arnaud R. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D3 and its effector molecule FAM57B2. *J Clin Invest*. 2018 Aug 1;128(8):3546-57. doi: 10.1172/JCI98093
- Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma*. 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
- Ramos M. Vitamin D and fragility fractures. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(1 Suppl):40-44. doi: 10.4321/S1889-836X2017000200008
- de Freitas RP, Nunes FP, dos Santos LM, Weckwerth PH, Silveira EMV, Gulinell JL, Santos PL. Influence of vitamin D in bone healing. *J Oral Diag*. 2017; 02:e20170014. doi: 10.5935/2525-5711.20170014
- Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jul 23;99(15):9656-61. doi: 10.1073/pnas.152324099
- Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016 Oct;91:30-38. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.013
- Shah P, Keppler L, Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J Oral Implantol*. 2014 Jun;40(3):330-40. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173
- Dumic-Cule I, Peric M, Kucko L, Grgurevic L, Pecina M, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018 Nov;42(11):2619-26. doi: 10.1007/s00264-018-4153-y
- Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:499. doi: 10.1038/bonekey.2013.233. eCollection 2014.
- Eschle D, Aeschlimann AG. Is supplementation of Vitamin D beneficial for fracture healing? A short review of the literature. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011 May;2(3):90-93. doi: 10.1177/2151458511408568
- Hong HH, Chou TA, Yang JC, Chang CJ. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Oct;23(10):1187-92. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x
- Hong HH, Yen TH, Hong A, Chou TA. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J Cell Mol Med*. 2015 Jun;19(6):1208-17. doi: 10.1111/jcmm.12460
- Ray M. Vitamin D and fracture healing: an ongoing puzzle. *Int J of Orth*. 2019 April 28;6(2):1050-60. doi: 10.17554/j.issn.2311-5106.2019.06.302
- Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in adult fracture patients: prevalence and risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016; 42: 369-378. Published online 2015 Jul 21. doi: 10.1007/s00068-015-0550-8
- Ramason R, Selvaganapathi N, Ismail NH, Wong

- WC, Rajamoney GN, Chong MS. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Hip Fracture Seen in an Orthogeriatric Service in Sunny Singapore. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2014 Jun;5(2):82-86. doi: 10.1177/2151458514528952
30. Etehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon*. 2014 Feb;19(1):e10946. doi: 10.5812/traumamon.10946
31. Fentaw Y, Woldie H, Mekonnen S, Tsegaye AT. Change in serum level of vitamin D and associated factors at early phase of bone healing among fractured adult patients at University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a prospective follow up study. *Nutr J*. 2017 Sep 5;16(1):54. doi: 10.1186/s12937-017-0277-y
32. Gorter EA, Krijnen P1, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma*. 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
33. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, Egli A, Theiler R, Platz A, Staehelin HB, Simmen HP, Meier C, Dick W, Grob D, von Eckardstein A, Bischoff-Ferrari HA. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int*. 2013 Nov;24(11):2765-73. doi: 10.1007/s00198-013-2400-z
34. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):935-45. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
35. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran*. 2013;51(10):705-10.
36. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, Amling M, Rueger JM, Lehmann W. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013 Feb;133(2):187-92. doi: 10.1007/s00402-012-1650-0
37. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int*. 2004 Sep;75(3):183-88. doi: 10.1007/s00223-004-0167-0
38. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Civinini R, Brandi ML. The use of cholecalciferol in patients with hip fracture. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017 Jan-Apr;14(1):48-53. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.048
39. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius AI. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater*. 2018 Jun 22;35:365-85. doi: 10.22203/eCM.v035a25
40. Aguilar Del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas Baztán F, Gómez Alonso C, González Lama Y, Malouf Sierra J, Borrego RS, Segura de la Morena J, Suárez Pérez JA, Valdés Y Llorca C. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol*. 2020 Feb;36(2):93-95. doi: 10.1080/09513590.2019.1650346
41. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Nov;6(11):847-58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
42. Francis R, Aspray T, Fraser W, Macdonald H, Patel S, Mavroei A, Schoenmakers I, Stone M. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. 2018 Dec [cited 2019 Dec 19]. Available from: https://www.endocrinology.org/media/3593/nos_vitamin_d_and_bone_health_in_adults_web.pdf
43. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):736-45. doi: 10.1001/jama.2019.11889
44. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
46. NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Electronic resource]. National Osteoporosis Guideline Group. 23 June 2017. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/musculoskeletal-and-joints-/nogg-osteoporosis-guideline/453250.article>
47. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld S, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1592-99. doi: 10.1001/jama.2018.3185
48. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1600-12. doi: 10.1001/jama.2017.21640
49. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):122-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005

Адрес для корреспонденции

04114, Украина,
г. Киев, ул. Вышгородская, 67,
Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева
Национальной академии медицинских

Address for correspondence

04114, Ukraine,
Kiev, Vushgorodskaja str., 67,
D. F. Chebotarev Institute
of Gerontology of the National Academy

наук Украины,
отдел клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата,
тел. +380 97 664-80-65,
.e-mail: dedukh_ninel@ukr.net,
Дедух Нинель Васильевна

Сведения об авторах

Поворознюк Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-8855-482X>

Дедух Нинель Васильевна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина.

<https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

Быстрицкая Марина Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина.

<https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

Информация о статье

Поступила 17 февраля 2020 г.

Принята в печать 13 июля 2020 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

of Medical Sciences of Ukraine,
the Department of Clinical Physiology
and Pathology of the Musculoskeletal System
tel. +380 97 664-80-65,
e-mail: dedukh_ninel@ukr.net,
Dedukh Ninel Vasilyevna

Information about the authors

Povoroznyuk Vladyslav V., MD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-8855-482X>

Dedukh Ninel V., MD, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

Bystrytska Maryna A., PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

Article history

Arrived: 17 February 2020

Accepted for publication 13 July 2020

Available online: 1 September 2020