

Комісаренко Ю.І.

ВІТАМІН D₃ ТА ЙОГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦІЇ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме: Представлені дані про вплив вітаміну D₃ на вуглеводний обмін структурно-функціональну активність ?-клітин підшлункової залози та обмінні процеси при цукровому діабеті. Описані деякі механізми порушення обміну вітаміну D₃ при цій патології та перспективи його клінічного застосування.

Ключові слова: вітамін D₃, вуглеводний обмін, цукровий діабет, ?-клітини підшлункової залози.

Вітаміни групи D належать до жиророзчинних вітамінів. Термін "вітамін D" є певною мірою умовним. Він об'єднує групу подібних за хімічною будовою (секостероїди) та існуючих у природі декількох речовин:

- вітамін D₁ (так було названо відкриту 1913 року E.V. McCollum'ом у жирі з печінки тріски речовину, що є сполукою ергокальциферолу та люмістеролу у співвідношенні 1:1);
- вітамін D₂ – ергокальциферол, що утворюється з ергостеролу під дією сонячного світла головним чином у рослинах, є однією з двох, поруч із вітаміном D₃, найрозповсюджених форм вітаміну D;
- вітамін D₃, - холекальциферол, що утворюється в організмі тварин під дією сонячного світла з 7-дегідрохолестерину; саме його розглядають як "істинний" вітамін D, тоді як інші представники цієї групи вважають модифікованими похідними вітаміну D.

Вітамін D традиційно відносять до групи жиророзчинних вітамінів. Проте, на відміну від усіх інших вітамінів, вітамін D не є власне вітаміном у класичному сенсі цього терміну, бо він:

- а) біологічно не активний;
- б) за рахунок двосходньої метаболізації в організмі перетворюється на активну - гормональну форму;
- в) справляє різноманітні біологічні ефекти за рахунок взаємодії зі специфічними рецепторами, локалізованими у ядрах клітин багатьох тканин і органів. У цьому відношенні активний метаболіт вітаміну D поводить як істинний гормон, через що і отримав назву "D-гормон". Але за історичною традицією його називають "вітамін D".

Загально визнаний класичний ефект вітаміну D₃ в організмі це підтримка рівня кальцію (Ca) та фосфору (P) в сироватці крові у вузьких

фізіологічних межах, що забезпечує нормальне функціонування усіх органів та тканин.

Традиційна характеристика вітаміну D₃ як гормона-регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль цього вітаміну [1]. Відкриття рецепторів до гормонально активних форм вітаміну D₃ та їх синтез у клітинах нетрадиційних для цього вітаміну органів та тканин передбачає більш широкий спектр фізіологічного ефекту вітаміну [2].

Розглядається два механізми впливу вітаміну D₃ на фізіологічні процеси: на рівні геному і негеномні ефекти. На рівні геному метаболіти вітаміну D₃ проявляють фізіологічний ефект шляхом, близьким до дії стероїдних гормонів [3]. Другий механізм дії вітаміну D₃ проявляється через мембрану.

Було продемонстровано, що холекальциферол, прямо або опосередковано, регулює синтез ліпідів, білків, гормонів, рецепторних білків. Встановлено, що вітамін D₃ приймає участь в проліферації і диференціації клітин багатьох органів і тканин, в процесі модуляції імунної відповіді, функціональної активності серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, клітин м'язової тканини [4]. Враховуючи, що вітамін D₃ приймає участь в регуляції багатьох фізіологічних процесів в організмі, його препарати широко застосовуються для профілактики та лікування не тільки порушень мінерального обміну. Так, отримані позитивні ефекти від лікування холекальциферолом та його активними метаболітами імунодефіцитних станів, анемії, цукрового діабету, різних патологічних станів печінки, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, туберкульозу, злоякісних пухлин молочних залоз та кішківника і т. інше.

Розширення уявлення про роль вітаміну D₃

стало результатом відкриття рецепторних білків у клітинах органів та тканин, не залучених до мінерального обміну та обміну вітаміну, а також можливості синтезу активних метаболітів вітаміну D₃ цими клітинами. Наявність таких рецепторів було показано, зокрема, у β-клітинах підшлункової залози, що дозволяє розглядати їх як клітини-мішені для вітаміну D₃ [5].

На роль вітаміну D₃ у здійсненні функцій підшлункової залози вказують індуковані 1,25-дигідрохолекальциферолом (1,25(OH)₂D₃) морфологічні зміни β-клітин з одночасним підвищенням їх активності, а також наявність високо афінного рецептору, що локалізується у ядрах β-клітин підшлункової залози. При внутрішньочеревному введенні шурам [³H]-1,25(OH)₂ D₃ чи інкубації острівців підшлункової залози з дигідроксиметаболітом вітаміну D₃ у дослідках *in vitro* мітка концентрується у ядрах β-клітин у кількості 400 нмоль/мг ДНК. Причому, здатність накопичувати 1,25(OH)₂D₃ володіють тільки клітини, що містять інсулін, тобто β-клітини, але не клітини, які містять глюкагон чи соматостатин [5]. Характерним є те, що 1,25(OH)₂D₃ зв'язується як з клітинами, що розвиваються так і зрілими β-клітинами острівцевої тканини підшлункової залози, що узгоджується з участю гормону у проліферації та диференціюванні цих клітин, а також регуляції їх функціональної активності. Тому, порушення забезпечення організму активними метаболітами вітаміну D₃ може бути однією з основних причин зміни рівноваги між процесами деструкції β-клітин та здатністю їх регенерувати, що призведе до кількісного зменшення β-клітин підшлункової залози, а це, як відомо, лежить в основі розвитку діабету типу 1.

Крім даних про вплив гормонально активних форм вітаміну D₃ на процеси проліферації та диференціювання велике значення мають відомості про зміну різних функціональних властивостей цих клітин під впливом зазначених метаболітів. Першим етапом такої дії є зв'язування 1,25(OH)₂D₃ з рецепторними білками β-клітин. Утворений гормон-рецепторний комплекс переноситься у ядро клітини та вступає у взаємодію з певними ділянками молекули ДНК. Результатом цієї взаємодії є біосинтез нових молекул мРНК та трансляції відповідних білків, що беруть участь у гормональній відповіді [6].

В експерименті доведено, що 1,25(OH)₂D₃ регулює рівень глюкози у крові. Одноразове введення його шурам, позбавленим вітаміну D, підвищує їх толерантність до глюкози та збільшує сек-

рецію інсуліну. Подальші дослідження в цьому напрямку показали, що нормалізація толерантності до глюкози відбувається достатньо швидко та в дозозалежній манері. Ефект 1,25(OH)₂D₃ досягає максимуму через 3 години після його введення та знижується при збільшенні його дози.

Дещо по-іншому проявляють свою дію інші метаболіти вітаміну D₃: 25-гідроксихолекальциферол (25ОНD₃) та 24,25-дигідроксихолекальциферол (24,25(OH)₂D₃). При введенні хворим з дефіцитом вітаміну D ці метаболіти, не змінюючи толерантності до глюкози, призводили до нормалізації секреції інсуліну та частковому пригніченню секреції глюкагону [7].

Іншою причиною порушення секреції інсуліну є зміна функціональної активності β-клітин, як це відмічається при інсулінонезалежному (ІНЦД) цукровому діабеті. Механізм зміни цієї активності, можливо, пов'язаний з модифікацією ліпідних компонентів мембран клітин, синтез яких регулюється вітаміном D₃. Було також показано, що в деяких випадках причиною розвитку ІНЦД є синтез аномальної, біологічно менш активної молекули інсуліну [8]. Враховуючи, що вітамін D₃ регулює синтез цього гормону на рівні генома, можна припустити, що його недостатність в організмі може бути однією з причин синтезу аномального інсуліну.

Важливу роль в етіології ІНЦД можуть грати порушення взаємодії інсуліну та його рецепторів. В даний час рецептор інсуліну досить добре описаний, його клонований ген. Рецептор складається з двох позаклітинних α-субодиниць з молекулярною масою 135 кД α-субодиниці, що мають властивість зв'язування інсулін за допомогою дисульфідних містків зв'язаних з двома β-субодиницями (95 кД), котрі мають гідрофобну трансмембранну зону та внутрішньоклітинний домен, який несе декілька тирозинових залишків, тирозинкіназу і ділянку, яка зв'язує АТФ. Показано, що інсулін, зв'язуючись з α-субодиницями, активує тирозинову протеїнкіназу β-субодиниці та здійснює фосфорилування тирозинових залишків цієї субодиниці. Вважають, що активація кінази α-субодиниці може бути залучено у передачу інсулінового сигналу, можливо, за механізмом фосфорилування /дефосфорилування. У разі найбільшої стійкості до інсуліну, процес передачі сигналу від інсулінзв'язуючої ділянки α-субодиниці рецептора до кінази, як видно, порушений в одному або у декількох місцях [4].

Необхідно відмітити, що активність рецепторів інсуліну в клітині залежить від мікрів'яз-

кості мембран, тому якісні або кількісні зміни ліпідних компонентів, що відмічаються при D-гіповітамінозі, можуть бути однією з причин, які ведуть до порушення зв'язування інсуліну з рецепторними білками [9].

Крім того, вітамін D₃ впливає на синтез рецепторів до цього гормону. Так, у дослідженнях на культурах клітин було показано, що вітамін D₃ збільшує кількість рецепторів інсуліноподібного фактора росту I, які функціонально близькі до рецепторів інсуліну та містять інсулінозалежну тирозинову протеїнкіназу [9].

У свою чергу, інсулін стимулює синтез гормонально активних метаболітів вітаміну D₃. Однак механізм цього процесу до кінця не вивчений. Окремі автори вважають, що інсулін впливає на активність гідроксилазних ферментів опосередковано, через регуляцію внутрішньоклітинного рівня кальцію внаслідок стимуляції активності Ca²⁺, Mg²⁺-АТФази, а також шляхом зміни чутливості цих ферментів до фосфору. Таким чином, цілком ймовірно, що така взаємодія інсуліну та активних форм вітаміну D₃ відкриває цікаві перспективи в плані їх взаємодії на порушення обмінних процесів при цукровому діабеті, що можуть мати місце при пошкодженні однієї з систем.

При експериментальному цукровому діабеті концентрація 25ОНD₃, 24,25(ОН)₂ D₃ та 1,25(ОН)₂ D₃ у сироватці крові щурів знизилася в порівнянні з їх рівнем у контрольних тварин на 57%, 62% та 50%, відповідно. Причиною зниження рівня активних метаболітів вітаміну D₃ при цукровому діабеті стало порушення його всмоктування у тонкому кишечнику внаслідок збільшення у мембранах щіткової облямівки вмісту холестерину, фосfolіпідів та загальних ліпідів на 58%, 75% та 64%, відповідно, а також порушення обміну холекальциферолу в організмі.

Відомо, що 70% холекальциферолу з кровотоку поглинається печінкою, де відбувається перший етап його гідроксилювання з утворенням 25ОН D₃, котрий крім виконання певної фізіологічної функції в організмі є також субстратом у нирках гормонально-активних метаболітів вітаміну D₃ – 1,25(ОН)₂ D₃ та 24,25(ОН)₂ D₃. Відомо, що при цукровому діабеті відмічаються виражені деструктивні зміни тканини печінки, що може бути причиною порушення, як транспорту холекальциферолу у печінку та його розподілення по клітинам цього органу, так і порушення його гідроксилювання внаслідок інгібіції активності ферментів. Виявилось, що при цукровому діабеті не тільки на 45% зменшується поглинання холе-

кальциферолу печінкою, але і змінюється його розподіл по клітинам печінки [10].

Згідно даних літератури, вітамін D₃ з кровотоку транспортується як у гепатоцити, де розташовані вітамін D₃-гідроксилазні ферменти, так і у ретикулоцити, котрі депонують холекальциферол [13]. Такий розподіл вітаміну D₃ по клітинам печінки має глибокий фізіологічний сенс: по-друге, створює найбільш оптимальні умови для його гідроксилювання, оскільки активність ферментів інгібується самим вітаміном D₃; по-перше, накопичення вітаміну D₃ у ретикулоцитах і його подальший поступовий транспорт у гепатоцити забезпечує підтримку його фізіологічного рівня впродовж 3–4 міс [11].

При цукровому діабеті, ймовірно, за рахунок структурних змін мембран клітин, порушується не тільки поглинання вітаміну D₃ гепатоцитами, але і його транспорт з ретикулоцитів. Крім того, причиною зменшення забезпеченості організму активними метаболітами вітаміну D₃ при цукровому діабеті є інгібування вітаміну D₃-25-гідроксилазної системи печінки. Згідно даних літератури, ферменти, які гідроксилюють вітамін D₃ у 25-му положенні, розташовані у мітохондріях та мікрозомах гепатоцитів [10]. Мікросомальний фермент функціонує при фізіологічних рівнях вітаміну D₃ в організмі. Активність цього ферменту при збільшенні концентрації вітаміну D₃ в організмі знижується. Цей фермент володіє високою специфічністю, але низькою ємкістю зв'язування субстрату [10].

На відміну від ферменту мікросом, вітамін D₃ 25-гідроксилаза мітохондрій має низьку специфічність, але високу ємність зв'язування субстрату. Цей фермент діє при високих концентраціях вітаміну D₃. Вважають, що в процесі гідроксилювання вітаміну D₃ відбувається розподіл функцій між двома типами гідроксилаз в залежності від концентрації субстрату.

При цукровому діабеті, мабуть, внаслідок зміни структурних компонентів мембран субклітинних фракцій, відбувається інгібування вітаміну D₃ 25-гідроксилазної системи печінки. При цьому найбільш виражено інгібування мікросомальної вітаміну D₃ 25-гідроксилази [12].

Наведені вище дані дозволяють зробити висновок про те, що причинами зниження рівня активних метаболітів в організмі при цукровому діабеті є зниження поглинання вітаміну D₃ у слизовій оболонці тонкого кишечника, зменшення його поглинання печінкою, порушення транспорту вітаміну D₃ в гепатоцити, а також інгібування вітаміну D₃ 25-гідроксилазної системи печінки.

Порушення обміну вітаміну D₃ за цукрового діабету супроводжується змінами мінерального обміну. Свою дію на мінеральний обмін вітамін D₃ проявляє, в першу чергу, шляхом регуляції синтезу вітаміну D₃ – залежного Ca-зв'язуючого білка (Ca СБ). При експериментальному цукровому діабеті різко знижується рівень Ca СБ у тонкому кішківнику. Концентрація Ca²⁺ у сироватці крові при некомпенсованому цукровому діабеті також знижувалась та відновлювалась після введення інсуліну. Необхідно підкреслити, що зниження вмісту Ca СБ у дванадцятипалому кішківнику королювало зі зменшенням в плазмі крові концентрації загального 1,25(OH)₂ D₃ при нормальному вмісті 25OH D₃.

При цьому в епітелії тонкого кішківника зменшувалась кількість рецепторів до 1,25(OH)₂ D₃ при збереженні високої спорідненості до цього метаболіту вітаміну D₃. Можливо, що однією з причин зниження всмоктування Ca²⁺ та Ca СБ в тонкому кішківнику, рівня 1,25(OH)₂ D₃ у сироватці крові щурів з діабетом може бути збільшення вживання кальцію ними з їжею.

Отримані результати в повній мірі відображають як важкість проблеми, так і багатогранність взаємодії гормональної системи підшлункової залози та системи гормональної дії вітаміну D₃. Аналіз даних літератури продемонстрував, що однієї з можливих причин протиріччя результатів може бути проведення досліджень при патології різного ступеню важкості.

Наші дослідження продемонстрували, що на 30 добу після внутрішньовенного введення щурам алоксану, з розрахунку 40 мг на кг маси тіла, концентрація глюкози в сироватці крові збільшилась у 7,5 разів у порівнянні з початковою, рівень інсуліну знизився в 3,4 рази (див. таб. 1).

Гістоморфологічний аналіз підшлункової залози показав, що у щурів, яким вводився алоксан, у порівнянні з контролем, острівці Лангерганса розрихлені, зменшується кількість крупних острівців і збільшується процентний вміст дрібних. Кількість β-клітин при цукровому діабеті зменшувалась в 3 рази, значно збільшувався коефіцієнт співвідношення α/β-клітин острівців.

Літературні дані свідчать про тісний зв'язок порушення функціональної активності β-клітин підшлункової залози та обмінних процесів при цукровому діабеті в стані D-гіповідамінозу внаслідок порушення транспорту і обміну вітаміну D₃ при даній патології. Цей взаємозв'язок дає можливість припустити наявність нормалізуючого впливу вітаміну D₃ на

Таблиця 1

Рівень інсуліну у сироватці крові та кількість β-клітин підшлункової залози у щурів з алоксановим діабетом (M±m, n=15)

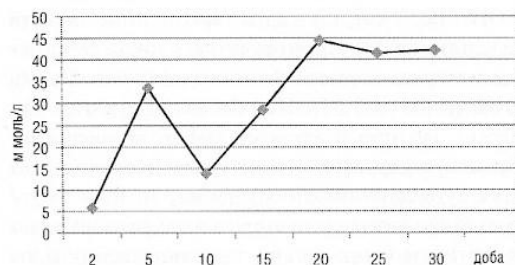
Умови дослідження	Кількість інсуліну нмоль/л	β-клітини кількість в Од
Контроль	6,2±0,42	63,0±1,0
Діабет (30 доба)	1,40±0,12	21,0±1,0
Діабет (60 доба)	1,10±0,09	-
Діабет + 80 МО вітамін D ₃	5,02±0,3	56,0±2,0
Діабет + 2 МО інсуліну	5,65±0,3	18,0±3,0

обмінні процеси при цукровому діабеті та покращення перебігу захворювання при включенні препаратів вітаміну D₃ до комплексної терапії.

Добре відомо, що алоксановий діабет характеризується трьохфазністю змін рівня глюкози у сироватці крові (див. мал. 1).

Перший та самий високий підйом рівня глюкози в наших умовах експерименту приходився на другу добу після введення алоксану і становив (33,5±1,2 ммоль/л) проти (5,8±0,3 ммоль/л) в групі контрольних тварин.

З високим ступенем вірогідності можна стверджувати, що холекальциферол має протекторну дію; при його застосуванні розвиток цукрового діабету, викликаного введенням алоксану, гальмується. З метою з'ясування можливості використання холекальциферолу для нормалізації структури і функції β-клітин підшлункової залози щурів з розвинутим алоксановим діабетом (тобто через 30 діб після введення алоксану), протягом 30 діб вводили вітамін D₃ з розрахунку 80 МО/доба, що склало лікувальну дозу цього препарату для щурів (див. таб. 2).



Мал. 1. Зміни рівня глюкози у сироватці крові щурів при введенні алоксану 40 мг/кг маси тіла

Таблиця 2

Рівень активного метаболіту вітаміну D₃ та глюкози у сироватці крові щурів з алоксановим діабетом (M±m, n=15)

Умови дослідження	25ОНD ₃ , нмоль/л	глюкоза, ммоль/л
Контроль	89,3±1,2	5,8±0,3
Діабет (30 доба)	30,3±2,0	42,4±1,1
Діабет (60 доба)	-	39,9±1,1
Діабет + 80 МО вітамін D ₃	79,3±2,3	16,3±2,0
Діабет + 2 МО інсуліну	23,6±1,9	13,8±1,5

Концентрація глюкози в цьому випадку знижувалась на 50%. При введенні інсуліну, що використовувався в умовах нашого експерименту в якості проміжного контролю, концентрація глюкози знижувалась на 60%. Вочевидь, що інтенсивність зниження рівня глюкози при дії цих сполук практично однакова, що є дуже показовим, враховуючи різні механізми реалізації їх дії на

вміст глюкози (вітамін D₃, на відміну від інсуліну впливає на вуглеводний обмін через нормалізацію кількості, структури та функції β-клітин підшлункової залози.

З метою перевірки припущення про гіпоглікемізуючу дію холекальциферолу у сироватці крові груп тварин визначали концентрацію інсуліну. Було з'ясовано, що при стійкому діабеті рівень інсуліну у сироватці крові знижується у порівнянні з контролем у 4,5 разів. Після реалізації схеми введення вітаміну D₃ відмічалось збільшення концентрації інсуліну у сироватці крові тварин. Таким чином, при вживанні лікувальної дози холекальциферолу він збільшувався у 3,5 рази, а при введенні інсуліну в 4 рази.

Висновок

При експериментальному цукровому діабеті вітамін D₃ стимулює β-клітини острівців підшлункової залози, що проявляється у його гіпоглікемізуючому ефекті.

Розширення наших знань про роль вітаміну D₃ в організмі в нормі та при патології розкриває перспективи клінічного використання цього вітаміну при профілактиці та лікуванні цукрового діабету.

ВИТАМИН D₃ И ЕГО РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Комисаренко Ю.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме: Представлены данные о влиянии витамина D₃ на углеводный обмен, структурно-функциональную активность β-клеток поджелудочной железы и обменные процессы при сахарном диабете. Описаны некоторые механизмы нарушения обмена витамина D₃ при данной патологии и перспективы его клинического применения.

Ключевые слова: витамин D₃, углеводный обмен, сахарный диабет, β-клетки поджелудочной железы.

VITAMIN D₃ AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Komisarenko Y.I.

O.O. Bohomolets National Medical University

Abstract. Reviewed were the data pertinent of the effects of vitamin D₃ upon carbohydrate metabolism, structure and function of pancreatic β-cells, as well as upon metabolic processes at diabetes mellitus. Some mechanisms of disturbance of vitamin D₃ metabolism at the above pathology and perspectives for its clinical application were described.

Key words: vitamin D₃, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, pancreatic β-cells.

Література в редакції