

*Комісаренко Ю.І.***ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВІТАМІНУ D3 ТА ВІТАМІНУ E НА ЖИРОВИЙ ОБМІН ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**Резюме:** Представлені дані про вплив вітамінів D3 та E на ліпідний склад сироватки крові як контрольних щурів, так і з експериментальним діабетом. Описані результати демонструють потенціюючий та дозозалежний вплив вітаміну E на вітамін D3 в нормалізації ліпідного обміну при цукровому діабеті.

**Ключові слова:** вітамін D3, вітамін E, жировий обмін, цукровий діабет, вітамін D3 25-гідроксилазні ензими.

Традиційна характеристика вітаміну D3 як гормона-регулятора мінерального обміну останнім часом доповнилась новими даними, що дозволили суттєво змінити погляд на фізіологічну роль вітаміну. 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 [1].

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 [2].

Існують дані про те, що D-гіповітаміноз є фактором ризику розвитку цілого ряду захворювань: анемії, цукрового діабету, різних патологічних станів, печінки, шлунково-кишкового тракту, туберкульоз, злоякісні пухлини, гіпертензії, алергічних захворювань, шизофренії. Зокрема, при дефіциті вітаміну D3 спостерігаються такі самі порушення у головному мозку, як і при шизофренії. Також D-гіповітаміноз відмічається при вікових змінах психіки, що обґрунтовує необхідність призначення цим пацієнтам вітаміну D3 [3].

Вітамін D3 позитивно впливає на кровотворення, структурно-функціональну активність β-клітин підшлункової залози, він володіє антикоагуляційною дією.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що вітамін D3 є необхідним для регуляції для багатьох життєво-важливих процесів. Його недостатність або порушення в обміні в організмі є фактором ризику виникнення чи ускладнення перебігу цілої низки захворювань. Тому дуже важливим є розробка підходів як до правильного використання цього вітаміну з метою попередження розвитку D-гіповітамінозу, так і до вивчення регуляторів його обміну в організмі.

Одним із важливих регуляторів обміну вітаміну D3 є вітамін E. Токоферолі (вітамін E) є основними мембранними антиоксидантами, які стабілізують ліпідний бішар мембран, що забезпечує оптимальні умови функціонування мембранних рецепторів, систем мембранного транспорту та мембранних ферментних структур. Останні включають ланцюги переносу електронів, які визначають енергозабезпеченість клітини, та синтез АТФ і ферментів монооксигеназної системи, що забезпечують, з одного боку, біосинтез важливих ендогенних сполук (кортикоїдних та статевих гормонів, полі ненасичених жирних кислот, вітамінів групи A, D тощо), біотрансформацію холестеролу в жовчні кислоти. А з іншого

боку, детоксикацію ксенобіотиків. Не менш важливе значення мають токоферолі в захисті від окислення SH-груп білків, в тому числі білків дихальних та транспортних мембранних систем. Виключно важливою є функція токоферолу, як регулятора біосинтезу РНК, а відповідно, і білків взагалі, а також синтезу ядра гему для гемвісних білків. Із вказаним вище пов'язаний регулюючий вплив токоферолів на метаболізм білків, жирів, вуглеводів, гормонів, жиророзчинних вітамінів, в тому числі, А та D3, в силу цього вони впливають на діяльність різних систем організму: підтримують функції серцево-судинної системи, ендокринних залоз, м'язової тканини, кровотворення тощо [4].

Вітамін Е стимулює також енергетичні процеси в організмі. Зокрема, під його впливом посилюється транспорт електронів у дихальному ланцюгу в мітохондріях печінки. Він активує ферменти дихального ланцюга передачі електронів у мітохондріях скелетних м'язів. При дефіциті токоферолу в печінці спостерігається набухання мітохондрій і роз'єднання процесів дихання і фосфорилування.

Також встановлений стимулюючий ефект вітаміну Е на функцію імунної системи. Зокрема, відмічається підвищення рівня Lg G і Lg M, кількості антитіл. Виявлена стимуляція клітинного імунітету у курчат при додаванні до їх раціону  $\alpha$ -токоферолу ацетату у кількості 100 мг/кг корму. Але при підвищенні його кількості до 300 мг/кг корму спостерігали пригнічення гуморального імунітету, тобто цей ефект дозозалежний. Біохімічні механізми, які лежать в основі стимулюючого впливу вітаміну Е на імунну систему, не з'ясовані. Деякі дослідники пов'язують цей ефект вітаміну Е з його антиоксидантною дією. Встановлено, що мембрани лімфоцитів дуже чутливі до перекисного окислення ліпідів, а перекис водню, який утворюється в них, відіграє важливу роль у процесах фагоцитозу [5]. Але не можна виключити, що вплив вітаміну Е на вищеперераховані процеси проявляється через його вплив на метаболізм чи фізіологічну функцію вітаміну D3, як це встановлено для кісткової тканини [6].

Відомо, що вітамін Е відіграє значну роль у обміні кальцію в організмі і що дефіцит цього вітаміну віддзеркалюється на стані кісткової тканини через розвиток гіпокальціємії, тенденції що до зниження активного транспорту кальцію і мінералізації кісткової тканини. Але адекватність порушень обміну кальцію і стану кісткової тканини

при гіповітамінозі Е та D3 не виключає можливості, що ці вітаміни відіграють незалежну роль у мінеральному обміні. Тобто поєднана недостатність вітамінів Е та D3 підсилює біохімічні прояви D-гіповітамінозу, причому у деяких відношеннях відмічається синергізм такої негативної дії [7].

Вплив вітаміну Е на мінеральний обмін перш за все проявляється через регуляцію активності вітаміну D3 гідроксилазних ферментів, під впливом яких синтезуються його активні метаболіти, або/чи рецепторного зв'язування його активних метаболітів.

Відомо, що при нестачі вітаміну Е в організмі значно знижується рівень гормонально активних форм вітаміну D3. У дослідях *in vitro* показано, що за цих умов знижується активність вітаміну D3 25-гідроксилази, також значно інгібується активність 24-гідроксилази 25OHD3, а найменше знижується активність 1  $\alpha$ -гідроксилази 25OHD3. Оскільки відомо, що антиоксиданти регулюють активність вітаміну D3 гідроксилаз, можна припустити, що вітамін Е впливає на обмін вітаміну D3 в якості антиоксиданту і його недостатність знижує спорідненість ферментів до кисню та можливо через регуляцію кількості рецепторів щодо активних метаболітів вітаміну D3 [8]. Відомо, що при нестачі вітаміну Е концентрація зайнятих *in vitro* рецепторів 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 у нирках знижується у 2,5 рази, але зв'язування комплексів 1,25(OH)<sub>2</sub>D3-рецептор з гетерологічною ДНК не порушено. Ці дані дають можливість припустити, що вітамін Е впливає на синтез рецепторів щодо активних метаболітів вітаміну D3, але не впливає на ємкість зв'язування. Інгібування активності гідроксилаз вітаміну D3 при недостатності вітаміну Е можна пояснити виходячи з антиоксидантної ролі цього вітаміну. Можливо, ця функція проявляється в якості протекторного ефекту вітаміну Е на рівні геному. Підвищений тиск O<sub>2</sub> у клітинах знижує активність ниркових гідроксилаз, а при недостатності вітаміну Е високий рівень вільних радикалів молекулярного кисню може перевищити захисні можливості антиоксидантної системи. Необхідно також враховувати роль вітаміну Е у стабілізації цитоплазматичних і мітохондріальних мембран, а також можливий його вплив на функцію мітохондрій, особливо по відношенню до транспорту електронів. Крім того токоферол має прямий ефект на мітохондріальну монооксигеназу 25OHD3. Ці результати дають можливість припустити, що вітамін Е відіграє деяку роль у

обміні кальцію в організмі і дефіцит цього вітаміну віддзеркалюється на стані кісткової тканини через розвиток кальцинозу м'язів на тлі розвитку гіпокальціємії, тенденції щодо зниження активного транспорту кальцію і мінералізації кісткової тканини. Але адекватність порушень обміну кальцію і стану кісткової тканини при гіповітамінозах Е і D<sub>3</sub> не виключає можливості, що ці вітаміни відіграють незалежну роль у мінеральному обміні. Тобто поєднана недостатність вітамінів D<sub>3</sub> і Е підсилює біохімічні прояви D-гіповітамінозу, причому у деяких відношеннях відмічається синергізм такої негативної дії.

Але існує і інша проблема – проблема правильного використання цих вітамінів в дозозалежному факторі.

Вітамін Е в останні роки здобув велику популярність. Він широко використовується в якості антиоксиданту для лікування цілої низки захворювань, як активатор м'язової діяльності, для підтримки статевої функції, зміцнення імунної системи тощо. Але при застосуванні високих доз вітаміну Е його антиоксидантна активність дорівнює лише 10% від активності його низьких доз. При цьому підвищується кров'яний тиск, відмічається порушення функції шлунково-кишкового тракту. Якщо великі дози вітаміну Е призначаються протягом кількох тижнів або місяців, це може викликати дефіцит вітаміну D<sub>3</sub>, А, К.

Так, відомо, що, якщо птахам вводили вітамін D<sub>3</sub> у дозі 500 МО на 1 кг корму і різні дози вітаміну А, то їх маса тіла та щільність кісток знижувалась при введенні вітаміну А у дозі вище за 1000 МО на 1 кг корму. При введенні до основної дієти сумісно високих концентрацій вітамінів А і Е у птахів розвивався рахіт, значно знижувалась зольність кісткової тканини. Тобто, сумісне використання вітамінів А і Е ініціює розвиток рахіту. Показано також, що високі концентрації вітаміну

Е впливають негативно на зольність кісткової тканини та мінеральний обмін. Ці результати свідчать про необхідність правильного використання співвідношення жиророзчинних вітамінів у регуляції обміну речовин та вітаміну D<sub>3</sub>. Призначення вітаміну Е у високих дозах протягом довгого часу викликає дефіцит інших вітамінів і мінералів, сприяє спочатку перенапруженню, а потім виснаженню антиоксидантної системи, впливає на всмоктування вітамінів А, К і може бути причиною крововиливу, інколи діагностуються ентероколіти, головний біль. Тому в останні роки дослідники вважають, що великі дози вітаміну Е необхідно розглядати як лікарський препарат і дуже важливим моментом є визначення таких доз і терміну їх призначення, які б не мали негативно впливу на обмін речовин та стан здоров'я [9].

Можливо, що неоднозначний вплив вітаміну Е на обмін речовин та обмін вітаміну D<sub>3</sub> проявляється через вплив на обмін ліпідів, або, навпаки, вітамін Е регулює утворення активних метаболітів вітаміну D<sub>3</sub>, який, як відомо, є важливим регулятором ліпідного обміну в організмі. Виходячи з вищенаведеного та враховуючи дані літератури щодо фізіологічної функції вітаміну D<sub>3</sub> в організмі, важливим є визначення механізмів взаємодії вітамінів D<sub>3</sub> та Е, впливу останнього на обмін вітаміну D<sub>3</sub> [10].

Як видно з наведених результатів, введення вітаміну Е у різних концентраціях не впливає на вміст загальних ліпідів у сироватці крові, але вірогідно зменшує вміст сумарних фосфоліпідів. При цьому, як і у випадку з неорганічним фосфором, із збільшенням дози вітаміну Е відсоток зменшення фосфоліпідів менш виражений. Тобто, рівень фосфоліпідів у групі, яка отримувала подвійну дозу вітаміну Е, більше ніж у групі, що отримувала фізіологічну дозу вітаміну Е. При цьому в цій групі значно більший рівень загального

Таблиця 1.

Вплив вітамінів D<sub>3</sub> та Е на ліпідний склад сироватки крові контрольних тварин (M±m, n=10)

Досліджувані показники	Контроль	D <sub>3</sub> + 0,6мг Е	D <sub>3</sub> + 1,2мг Е
Загальні ліпіди, г·л <sup>-1</sup>	3,30±0,02	3,48±0,09	3,34±0,08
Сумарні фосфоліпіди, ммоль·л <sup>-1</sup>	1,11±0,09	0,75±0,09	0,83±0,09
Загальний холестерол, ммоль·л <sup>-1</sup>	3,50±0,04	3,65±0,16	3,76±0,02
Вільний холестерол, ммоль·л <sup>-1</sup>	0,30±0,09	0,55±0,01	0,64±0,01
Етерифікований холестерол, ммоль·л <sup>-1</sup>	3,20±0,30	3,10±0,09	3,12±0,02

Таблиця 2.

Вплив вітамінів D3 та E на ліпідний склад сироватки крові щурів з експериментальним діабетом ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Досліджувані показники	Групи тварин			
	Контроль	Діабет (I)	Діабет + D <sub>3</sub> (II)	Діабет + D <sub>3</sub> + 1,2мг E (III)
Загальні ліпіди, г·л <sup>-1</sup>	3,3±0,02	4,90±0,20	3,00±0,20	4,13±0,07**
Сумарні фосфоліпіди, ммоль·л <sup>-1</sup>	1,11±0,09	0,85±0,02	0,62±0,05	0,77±0,03**
Загальний холестерол, ммоль·л <sup>-1</sup>	3,50±2,04	5,82±0,03	3,69±0,04	4,34±0,02**
Вільний холестерол, ммоль·л <sup>-1</sup>	0,30±0,09	1,10±0,02	0,63±0,02	0,52±0,02**
Етерифікований холестерол, ммоль·л <sup>-1</sup>	3,20±0,03	4,72±0,03	3,06±0,03	3,82±0,02**

\* - вірогідність по відношенню до I групи;

\*\* - вірогідність по відношенню до II групи.

холестеролу. Відмічається тенденція його збільшення із підвищенням дози вітаміну E. У групі, яка отримувала подвійну дозу вітаміну E, рівень загального холестеролу вірогідно вищий порівняно з групою, яка отримувала тільки вітамін D3. Підвищення загального холестеролу відбувається за рахунок збільшення рівня вільного холестеролу. Рівень етерифікованого холестеролу у всіх групах однаковий.

Вплив вітаміну E на ліпідний обмін відзначається також у групі тварин з алоксановим діабетом (табл. 2).

Як видно, призначення вітаміну D3 знижує рівень загальних ліпідів, фосфоліпідів, холестеролу. При цьому при алоксановому діабеті знижується не тільки рівень загального та вільного холестеролу, але й етерифікованого.

Найбільш виражене зниження вільного холестеролу. Призначення сумісно вітамінів D3 та E значно зменшує цей нормалізуючий ефект. Визначення механізму впливу вітаміну E, тобто ефект зниження нормалізуючої дії вітаміну D3, на ліпідний обмін є дуже важливим, особливо враховуючи дозу залежність його впливу, оскільки на даному етапі з профілактичною та лікувальною метою призначають високі дози вітаміну E.

З метою встановлення впливу вітамінів на ліпідний обмін проводили визначення ліпідного складу гепатоцитів (табл. 3). Як видно з наведених результатів за умов цукрового діабету у гепатоцитах в 1,7 раз зростає рівень загальних ліпідів. Вміст сумарних фосфоліпідів при цукровому діабеті підвищується в 1,9 разів. Найбільш виражено, за цих умов, підвищення вмісту холестеролу у гепатоцитах.

Введення вітаміну D3 щурам із цукровим діабетом супроводжується зниженням вмісту ліпідних компонентів у гепатоцитах. Цей ефект найбільш виражений при сумісному введенні вітаміну D3 з фізіологічною дозою вітаміну E.

#### Висновок

Отримані результати демонструють наявність більш вираженого ефекту при застосуванні вітаміну D3 разом з вітаміном E, у фізіологічних концентраціях, в нормалізації жирового обміну. Це узгоджувалось з забезпеченістю організму 25ОНD3, внаслідок активізації вітаміну D3 25-гідроксилазних ензимів на тлі цукрового діабету. Результати дають можливість припустити доцільність включення вітамінів D3 та E в схему лікування цукрового діабету.

Таблиця 3.

Вплив вітамінів D3 та E на ліпідний склад гепатоцитів тварин з цукровим діабетом ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Досліджувані показники	Групи тварин			
	Контроль	Діабет	Діабет + D <sub>3</sub>	Діабет + D <sub>3</sub> + 0,6мг E
Загальні ліпіди, мкг·10 <sup>-6</sup> кл	2,65±0,02	460,0±8,0	348,0±5,0	290,0±4,0
Сумарні фосфоліпіди, нмоль·10 <sup>-6</sup> кл	190±12	0359,3±6,0	218,7±3,0	195±3,0
Загальний холестерол, нмоль·10 <sup>-6</sup> кл	184,2±8,0	557,0±5,0	255,2±6,0	220,0±3,0

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА D3 И ВИТАМИНА E НА ЖИРОВОЙ ОБМЕН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ю.И. Комисаренко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Резюме.** Представленные данные о влиянии витаминов D3 и E на липидный состав сыворотки крови как контрольных крыс, так и с экспериментальным диабетом. Описанные результаты демонстрируют потенциальное и дозозависимое влияние витамина E на витамин D3 в нормализации липидного обмена при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** витамин D3, витамин E, жировой обмен, сахарный диабет, витамин D3 25-гидроксилазные ферменты.

## PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF VITAMIN D3 AND VITAMIN E ON FAT METABOLISM IN DIABETES MELLITUS

Y.I. Komisarenko

O.O. Bohomolets National Medical University

**Abstract.** Reviewed were the data pertinent to the effects of vitamins D3 and E on fat metabolism in rats with and without diabetes mellitus. The results demonstrate positive and dose dependent influence of vitamin E on vitamin D3 upon normalization of lipid metabolism in diabetes mellitus.

**Key words:** vitamin D3, vitamin E, fat metabolism, vitamin D3 25-hydroxylase enzymes, diabetes mellitus.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Haussler M.R. Vitamin D receptors: nature and function // Ann. Rev. Nutrition. - 1986. - 6. - P.525 - 562.
2. Maiyar A.C., Norman A.W. Vitamin D // Encyclopedia of human biology, V.7- London: Acad. Press, 1991-P. 859-871.
3. D. Bikle. Nonclassic Actions of vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab., January 1, 2009; 94(1): 26-34.
4. Jain S.K., McVie R., Jaramillo J.J. The effect of modest vitamin E supplementation on lipid peroxidation products and other cardiovascular risk factors in diabetic patients // Lipids.-1996.-31.-P.87-90.
5. Сергеев И.Н., Ахрапчев Ю.П., Спиричев В.Б. Роль витамина E в обмене и рецепции витамина D // Биохимия. -1990. -55, вып.11. -С. 1989-1994
6. Sergeev I.N., Kha K.P., Blachevich N.V., Spirichev V.B. Effect of combined vitamin D and E deficiencies on calcium metabolism and bone tissue of the rat // Vopr.Pitan. -1987. - № 1. -P.39-43.
7. Sergeev I.N., Spirichev V.B. Interaction of the vitamin D hormone with other vitamins // Vitamin D. Gene Regulation, Structure, Function, Analysis and Clinical Application /by Walter de Grueter.- Berlin, New York/ -1991. -P. 451-454.
8. Rojas - Rivera, C. De La Piedra, A. Ramos, A. Ortiz, and J.Egido. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D // Nephrol. Dial. Transplant., September 1, 2010; 25(9): 2850-2865.
9. Aburto A., Britton W.M. Effect and interactions of dietary levels of vitamin A and E and cholecalciferol in broiler chickens // Poult.Sci. -1998. -77, №5. -P.666-673.
10. Thacher T.D. and Clarke B.L. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin. Proc., January 1, 2011; 34(1): e1-e6.