

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІТАМІНУ D ТА КАЛЬЦІЮ В ПАРОДОНТОЛОГІЇ

Поворознюк В.В.¹, Мазур І.П.², Новошицький В.Є.²

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чоботарьова» НАМН України, Київ

²НМАПО імені П.Л. Шутика, кафедра стоматології, Київ

Резюме. Метаболіти вітаміну D є необхідними речовинами для організму людини та виконують важливі функції. Дефіцит вітаміну D зумовлює розвиток багатьох загальносоматичних захворювань, а також хвороб тканин пародонта. Плейотропна дія вітаміну D на тканини пародонта включає вплив на пародонтопатогени, регуляцію імунної відповіді та метаболізму кісткової системи.

Вітаміни є незамінними для організму людини органічними сполуками, що мають високу біологічну активність. Посилена увага науковців усього світу спрямована на вивчення біологічних ефектів вітаміну D. Це зумовлено тим, що впродовж останніх років було поглиблено вивчено його метаболізм, функції та вплив на організм людини. За допомогою специфічних метаболічних процесів у організмі людини вітамін D перетворюється у високоактивну гормональну форму. Рецептори до цієї форми наявні в багатьох органах та тканинах організму, таких як тонкий кишечник, нирки, печінка, кісткова тканина. Рецепторні білки до вітаміну D ідентифіковані в клітинах шкіри, серця, легенів, головного мозку, скелетних м'язів, товстого кишечника, шлунка, плаценти, молочної залози, підшлункової та ендокринних залоз, ясен та кісткової тканини альвеолярного відростка [1]. Також рецептори вітаміну D є на активованих CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитах, В-лімфоцитах, нейтрофілах, макрофагах, дендритних клітинах [2].

Надходження та метаболізм вітаміну D у організмі людини

Вітамін D у організм людини надходить трьома шляхами. Перший шлях, фотобіологічний, являє собою утворення вітаміну D у шкірі під дією сонячного випромінювання. Спочатку із 7-дегідрохолестерину утворюється превітамін D₃, а потім, внаслідок нагрівання, він перетворюється на вітамін D₃. Другим шляхом надходження вітаміну D у організм людини є харчовий. За допомогою даного шляху вітамін D у організм людини потрапляє із продуктами харчування. До продуктів, які містять вітамін D, належать жирні види риб (лосось, скумбрія, сом, тунець, сардина), яєчний жовток, теляча печінка, рибацький жир, ікра, маргарин та гриби. Третім шляхом надходження є медикаментозний, який здійсню-

ється шляхом потрапляння вітаміну D при вживанні біологічних добавок та медичних препаратів.

Після надходження вітаміну D у організм людини він потрапляє в кров та з'єднується з вітаміном D-зв'язуючими білками. Після цього потрапляє в печінку, де відбувається його перше гідроксилювання за допомогою вітаміну D-25-гідроксилази. Внаслідок цього утворюється 25-гідроксивітамін-D (25(OH)D) або кальцидіол. Гормонально активна форма вітаміну D, 1 α ,25-дигідроксивітамін-D (1,25(OH)₂D) або кальцитріол, утворюється переважно в нирках за допомогою ферменту вітамін D – 1 α -гідроксилази.

Активні метаболіти вітаміну D впливають на спеціальні рецептори, які називаються рецепторами вітаміну D (PBD). Дані рецептори знаходяться в більш ніж 30 тканинах організму людини. 1,25(OH)₂D діє як геномним чинником через ядерні PBD, так і негеномним чинником через мембранні PBD (швидший шлях).

Вплив активних метаболітів вітаміну D здійснюється на всі органи та системи. В кишечнику вітамін D збільшує абсорбцію кальцію та фосфатів. 1,25(OH)₂D стимулює надходження кальцію через мембрану щіткової облямівки в клітину, транспорт кальцію через клітину й видалення кальцію із клітини в базолатеральну мембрану. Транспорт кальцію через клітину регулюється класом кальцій-зв'язуючих білків – кальбіндинів. Вітамін D сприяє утворенню цих білків, у нирках збільшує реабсорбцію кальцію та фосфору та зменшує секрецію реніну, у парашито-подібних залозах зменшує синтез та секрецію паратгормону. Велику роль вітамін D відіграє в кістковій системі. Він збільшує кісткову кальцифікацію та абсорбцію, створює оптимальні умови для мінералізації кісток і є необхідним для розвитку та підтримки мінералізованого скелета.

Кінцева диференціація гіпертрофованих хондроцитів і подальша кальцифікація матриці помітно порушується при дефіциті вітаміну D, що призводить до спаювання кінців довгих трубчастих кісток і утворення рахітичних гірлянд на реберно-хрящовому з'єднанні ребер, класичних рис рахіту. Не менш важливу роль вітамін D відіграє в імунній системі. Він стимулює вроджений імунітет, сприяє диференціації моноцитів у макрофаги, пригнічує антигенпрезентуючу функцію, збільшує експресію протизапальних цитокінів та зменшує утворення прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12. Активні метаболіти вітаміну D виконують ще ряд функцій в інших органах та системах.

Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та загальносоматичних захворювань та захворювань тканин пародонта

Недостатність надходження вітаміну D у організм, або порушення його метаболізму створює умови, які сприяють виникненню загальносоматичних захворювань, таких як цукровий діабет обох типів, захворювання серцево-судинної системи, розсіяний склероз, псоріаз [3-8] та багато інших захворювань.

Також дефіцит вітаміну D може призвести до виникнення захворювань тканин пародонта. Dietrich T. зі співавторами (2004 р.), вивчаючи співвідношення між рівнем концентрації 25(OH)D₃ у плазмі крові та втратою епітеліального приєднання, показали, що існує зворотній зв'язок між концентрацією 25(OH)D₃ та захворюваннями тканин пародонта в жінок та чоловіків віком старше 50 років (чим більша концентрація 25(OH)D₃, тим менша спостерігається втрата епітеліального приєднання) [9]. Krall E.A. зі співавторами (2001 р.) у своєму дослідженні показали, що в групі людей, які приймали препарати кальцію та вітаміну D, втрата зубів відбувається меншою мірою порівняно із групою людей, які не приймали дані препарати [10]. Також багато вчених вивчали взаємозв'язок між видами генотипу та поліморфізмом рецепторів вітаміну D (PBD) та генералізованим пародонтитом. Так, Park K.S. зі співавторами (2006 р.) у своїх дослідженнях показали, що генотип 27823*С/*С стартового кодону PBD може бути пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку агресивного перебігу генералізованого пародонтиту [11]. Inagaki K. зі співавторами (2003 р.) дійшли висновку, що поліморфізм AraI гена PBD пов'язаний із втратою альвеолярного відростка, втратою клінічно-

го приєднання та втратою зубів у літніх чоловіків. Вірогідно вищими ці показники зареєстровано в пацієнтів із AATT і AATt генотипами [12].

Вплив метаболітів вітаміну D на захворювання тканин пародонта

Модель розвитку захворювань тканин пародонта виглядає наступним чином: взаємодія пародонтопатогенів із тканинами пародонта зумовлює розвиток імунної відповіді організму та порушення в сполучній тканині й кістковому метаболізмі. Патогенетичні зміни в тканинах пародонта: запальні та імунологічні процеси спричиняють клінічні прояви генералізованого пародонтиту. Метаболіти вітаміну D впливають на кожен етап виникнення генералізованого пародонтиту, а саме на пародонтопатогени, запальну реакцію організму та на кістковий метаболізм.

Вплив метаболітів вітаміну D на пародонтопатогени

Захворювання тканин пародонта викликають специфічні грамнегативні анаеробні бактерії – пародонтопатогени. Вони впливають на тканини пародонта, викликаючи запалення. В ротовій порожнині містяться антимікробні білки, такі як α -дефензини (HNPI-4), β -дефензини (hBD1-3), кателіцидин та інші [13]. Рівень утворення β -дефензину hBD₂ та кателіцидину залежить від рівня 25(OH)D [14]. Ці антимікробні пептиди негативно впливають на патогенні мікроорганізми, включаючи пародонтопатогени [13, 15]. Низький рівень вітаміну D пригнічує їх утворення та спричинює поглиблення тяжкості перебігу генералізованого пародонтиту.

Вплив метаболітів вітаміну D на імунну систему та запальні процеси

Імунна система людини поділяється на дві великі групи: вроджена імунна система та набута. Вроджений імунітет є першою лінією імунологічного захисту організму. Толл-подібні рецептори (toll-like receptors (TLRs)), відомі під загальною назвою паттерн-розпізнавальні рецептори (pattern-recognition receptors (PRRs)), належать до вродженого імунітету та можуть виявляти й реагувати на різні мікробні структури, включаючи структури пародонтопатогенів. Недавні дослідження показали істотну роль цих рецепторів у підтриманні пародонта в здоровому стані, а також у патогенезі пародонтиту [16]. Існує 10 типів TLRs. TLRs (1, 2, 4, 5 і 6) розпізнають позаклітинні мікробні структури, що експресуються на поверхні клітин, а TLRs (3, 7, 8 та 9) виявляють

вірусні або бактеріальні нуклеїнові кислоти, які експресуються внутрішньоклітинно.

Дослідженнями встановлено, що разом з імунними клітинами TLRs також присутні в тканинах пародонта [17-20]. Ясна постійно піддаються впливу мікроорганізмів, які наявні в біоплівці. TLR сигналізація відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді та в забезпеченні здоров'я пародонта. Хронічна мікробна стимуляція TLR зумовлює посилену продукцію прозапальних цитокінів та призводить до втрати клінічного приєднання ясен, прогресування генералізованого пародонтиту [16]. Вітамін D знижує активність TLRs, зменшуючи їх негативний вплив на тканини пародонта.

На набутий імунітет вітамін D впливає шляхом інгібування Т-хелперів-1, які належать до клітинної імунної відповіді [21], та збільшення продукції Т-хелперів-2-клітин, що пов'язані з гуморальним імунітетом [22]. Внаслідок цього зменшується утворення прозапальних цитокінів і збільшується утворення протизапальних цитокінів. Також вітамін D зменшує перетворення В-клітин у плазматичні клітини, зменшуючи продукцію імуноглобулінів.

Вплив метаболітів вітаміну D на кісткову систему

Вітамін D відіграє важливу роль у кальцієвому обміні. По-перше, вітамін D сприяє покращенню всмоктування кальцію в кишечнику, по-друге, він збільшує реабсорбцію кальцію в нирках і, по-третє, збільшує мінералізацію кісток. Основні кальцій-регулюючими гормонами у організмі людини є паратгормон, кальцитонін та кальцитріол. Паратгормон (ПТГ) сприяє вивільненню кальцію з кісток, а також збільшує утворення 1 α -гідроксилази. Вітамін D зменшує виділення ПТГ як прямим, так і опосередкованим чином. Вітамін D запобігає резорбції альвеолярного відростка. Остеокласти – клітини, які відповідають за резорбцію кістки, утворюються зі своїх попередників. Це перетворення відбувається за допомогою RANKL (ліганд рецептора активатора ядерного фактора κ B) та в присутності макрофагального колоній-стимулюючого фактора [23]. Це утворення стимулюється Т-хелперами-1 та Т-хелперами-17 та їх цитокінами, до яких належать IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17. Блокують це перетворення Т-хелпери-2 та їх цитокіни, такі як IL-4 та IL-10. Як зазначалось вище, вітамін D пригнічує активність Т-хелперів-1 та Т-хелперів-17 та зменшує виділення прозапальних цитокінів і

збільшує функцію Т-хелперів-2-клітин, тим самим запобігаючи руйнуванню альвеолярного відростка.

Питання взаємозв'язку хвороб тканин пародонта з остеопенією та остеопорозом вивчається протягом останніх 20 років. Jabbar S. зі співавторами (2011 р.) показали, що захворювання пародонта частіше зустрічаються в жінок з остеопорозом і пов'язані з низьким рівнем вітаміну D і більш високими концентраціями RANKL і OPG [24]. Tezal M. зі співавторами (2000 р.) проводили дослідження з визначення зв'язку між мінеральною щільністю кісток та резорбцією альвеолярного відростка й втратою рівня клінічного приєднання. Результатами досліджень доведено сильний кореляційний взаємозв'язок між мінеральною щільністю кісткової тканини й ступенем резорбції альвеолярного відростка [25]. Порухнення мінерального обміну в патогенезі хвороб пародонта досліджувалось у роботах Мазур І.П. (2006 р.). Дослідження Miley D.D. зі співавторами (2009 р.) продемонстрували, що використання препаратів кальцію (не менше 1000 мг/день) та препаратів вітаміну D (не менше 400 МО/день) сприяє сповільненню втрати висоти альвеолярного відростка, стабілізації метаболічних процесів у хворих на генералізований пародонтит [26]. Garcia M.N. зі співавторами (2011 р.) вивчали вплив препаратів кальцію та вітаміну D на перебіг пародонтиту та дійшли висновку, що вітамін D може позитивно вплинути на пародонтологічне здоров'я [27].

Висновки.

Вітамін D регулює обмін кальцію та фосфатів, підтримуючи необхідний їх рівень у крові, впливає на органи та тканини організму людини, забезпечує нормальне функціонування органів та попереджає розвиток багатьох захворювань.

Результатами досліджень виявлено взаємозв'язок між рівнем метаболітів вітаміну D та захворюваннями тканин пародонта.

Вітамін D впливає на всі ланки патогенезу генералізованого пародонтиту, а саме на пародонтопатогени, імунну та кісткову системи.

Використання в комплексному лікуванні та профілактиці вітаміну D та кальцію сприяє зменшенню резорбції альвеолярного відростка та патологічних процесів у тканинах пародонта.

Література

1. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – №12. – С. 17-23.
2. Stein S.H., Tipton D.A. Vitamin D and its impact on oral health – an update // J Tenn Dent Assoc. – 2011. – №91 (2). – P. 30-33.
3. Shapses S.A., Manson J.E. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short // JAMA. – 2011. – №305 (24). – P. 2565-2566.
4. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // JAMA. – 2006. – №296 (23). – P. 2832-2838.
5. Kim S.K., Park S.D., Lee E.S. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level // J Korean Med Sci. – 2010. – №25 (10). – P. 1506-1512.
6. Ponsonby A., Lucas R., Vander Mei I. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases – multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis // Photochem Photobiol. – 2005. – №81. – P. 1267-1275.
7. Harris S.S. Vitamin D in type 1 diabetes prevention // J. Nutr. – 2005. – №135. – P. 323-325.
8. 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 meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – №92. – P. 2017-2029.
9. Dietrich T., Joshipura K.J., Dawson-Hughes B., Bischoff-Ferrari H.A. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population // Am J Clin Nutr. – 2004. – №80 (1). – P. 108-113.
10. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I. et al. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // Am J Med. – 2001. – №111 (6). – P. 452-456.
11. Park K.S., Nam J.H., Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. // J Clin Periodontol. – 2006. – №33 (8). – P. 524-528.
12. Inagaki K., Krall E.A., Fleet J.C., Garcia R.I. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. // J Periodontol. – 2003. – №74 (2). – P. 161-167.
13. Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. // Curr Issues Mol Biol. – 2005. – №7 (2). – P. 119-133.
14. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. // Mol Nutr Food Res. – 2011. – №55 (1). – P. 96-108.
15. Amano Y., Komiyama K., Makishima M. Vitamin D and periodontal disease. // J Oral Sci. – 2009. – №51 (1). – P. 11-20.
16. Hans M., Hans V.M. Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review. // J Oral Sci. – 2011. – №53 (3). – P. 263-271.
17. Kusumoto Y., Hirano H., Saitoh K. et al. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with Porphyromonas gingivalis via toll-like receptor 2. // J Periodontol. – 2004. – №75 (3). – P. 370-379.
18. Tabeta K., Yamazaki K., Akashi S. et al. Toll-like receptors confer responsiveness to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in human gingival fibroblasts. // Infect Immun. – 2000. – №68 (6). – P. 3731-3735.
19. Nociti F.H.Jr., Foster B.L., Barros S.P. et al. Cementoblast gene expression is regulated by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide partially via toll-like receptor-4/MD-2. // J Dent Res. – 2004. – №83 (8). – P. 602-607.
20. Hatakeyama J., Tamai R., Sugiyama A. et al. Contrasting responses of human gingival and periodontal ligament fibroblasts to bacterial cell-surface components through the CD14/Toll-like receptor system. // Oral Microbiol Immunol. – 2003. – №18 (1). – P. 14-23.
21. Lemire J.M., Archer D.C., Beck L. et al. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. // J Nutr. – 1995. – 125. – P. 1704.
22. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C. et al. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th₂ cells // J Immunol 2001. – 167. – P. 4974.
23. Lerner UH New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption // Crit Rev Oral Biol Med. 2004. – 15(2). – P. 64-81.
24. Jabbar S., Drury J., Fordham J. et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. // J Periodontal Res. – 2011. – №46 (1). – P. 97-104.
25. Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi S.G. et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. // J Periodontol. – 2000. – №71 (9). – P. 1492-1498.
26. Miley D.D., Garcia M.N., Hildebolt C.F. et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. // J Periodontol. – 2009. – №80 (9). – P. 1433-1439.
27. Garcia M.N., Hildebolt C.F., Miley D.D. et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. // J Periodontol. – 2011. – №82 (1). – P. 25-32.

BACKGROUND OF COMPLEX PRODUCTION OF VITAMIN D AND CALCIUM IN PERIODONTOLOGY

Povorozniuk V.V.¹, Mazur I.P.²,
Novoshytskyy V.Ye.²

¹DU "Institute of Gerontology behalf DF Chobotarova" NAMS of Ukraine, Kyiv

²NMAPO named after Shupyk, Department of Dentistry, Kyiv

Summary. Metabolites of vitamin D is necessary substances to the human body and perform important functions. Vitamin D deficiency leads to the development of many somatic diseases and disease of periodontal tissues. Pleiotropic effect of vitamin D on periodontal tissues including effects on parodontopathy, regulation of immune response and metabolism of the skeletal system.