

ОСНОВНЫЕ ЭКСТРАСКЕЛЕТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк*

Резюме. Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия витамина D (VD), подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. Исследование внескелетных эффектов VD позволило обнаружить его способность влиять на геном и молекулярном уровне на синтез ряда факторов, которые участвуют в пролиферации и дифференцировке различных клеток и в регуляции их апоптоза. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важных эффектах VD на функционирование сердечно-сосудистой системы. Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина D в патогенезе сахарного диабета и развитии метаболического синдрома, включающего гипертензию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе. За прошедшие 3 десятилетия накоплено огромное количество фактов, свидетельствующих о важном значении VD для иммунного ответа.

Ключевые слова: витамин D, внескелетные эффекты, онкологические заболевания, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, иммунный ответ, смертность.

Введение

История открытия и исследования свойств витамина D (VD) связаны с изучением этиологии, патогенеза рахита, а в последствии и других заболеваний скелета, а также с поиском лечебно-профилактических средств для предупреждения и лечения патологии костной ткани. Краткое клиническое описание рахита было сделано Daniel Whistler еще в 1645 году, а несколько позже (в 1650 году) более полную и детальную картину данного заболевания представил Francis Glisson [6]. Понадобилось более 250 лет, прежде чем была расшифрована этиология рахита. Лишь в начале XX века благодаря исследованиям таких ученых как Mellanby E., McCollum E.V., Huldshinsky K., Chick H., Park E.A., Steenbock H., Hess A.F., Rosenheim O. и ряда других исследователей был открыт витамин D и определена его решающая роль в патогенезе рахита [38]. Признанием научных заслуг ученых, значимости открытия и итогом проведенных исследований стала Нобелевская премия, которой был удостоен немецкий ученый Windaus A. в 1928 году за изучение стероидов, химической структуры и метаболизма VD.

Практическое использование результатов научных исследований обеспечило решение проблемы рахита. Назначение солнечных инсоляций, перорального применения богатого VD рыбьего жира, а в дальнейшем и использование витамина в виде добавок и соответствующих препаратов позволило наладить массовую профи-

лактику рахита и достичь контроля над данным заболеванием, минимизировать его проявления.

Дальнейшие научные исследования, направленные на изучение биологической роли VD, ознаменовались открытием сложных механизмов его метаболизма. Были выявлены десятки его метаболитов, в том числе и наиболее активная его форма 1,25-дигидровитамин D, который был идентифицирован как истинный стероидный гормон, стимулирующий абсорбцию кальция в тонком кишечнике [15, 19]. Как поступающий с пищей, так и синтезируемый в коже под воздействием ультрафиолета, VD приобретает биологическую активность гормона только после ряда превращений [35]. В печени при участии фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) VD преобразуется в прогормональную его форму 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D. В клетках проксимальных отделов канальцев коры почек в результате реакции, катализируемой митохондриальным ферментом 1-альфа-гидроксилазой (CYP27B1), из 25-гидроксивитамина D образуется активная гормональная форма VD – 1,25-дигидровитамин D3 (1,25(OH)2D).

Важным открытием стало то, что в циркуляции метаболиты VD находятся в комплексе с витаминсвязывающим белком (DBP) и, в меньшей степени, с альбумином, от уровней которых в конечном итоге зависит синтез 1,25(OH)2D и его биологическая активность. Кроме того, было установлено, что эффекты VD реализуются че-

рез соответствующие рецепторы – рецепторы витамина D (VDR).

Благодаря проведенным исследованиям мы получили достаточно четкое и глубокое понимание роли VD в обмене кальция и фосфора, стимуляция абсорбции которых в тонком кишечнике данным витамином опосредованно влияет на процессы костеобразования. Кроме того, были вскрыты механизмы непосредственного благоприятного воздействия VD на метаболизм костной ткани через присутствующие в остеобластах и остеокластах VDR, а также было доказано, что остеобласты обладают способностью к автономному производству 1,25(OH)2D.

Таким образом, результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия VD, подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани. К настоящему времени не остается сомнений в том, что дефицит данного витамина является важнейшим фактором патогенеза таких заболеваний костной системы как рахит и остеопороз. В связи с этим VD (1,25(OH)2D) справедливо именуется кальцитропным гормоном, а назначение его препаратов широко используется в медицинской практике для профилактики и лечения соответствующей костной патологии.

Наряду с вышеизложенным, необходимо подчеркнуть, что биологическая роль VD не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий существенно расширили наши представления о роли VD в организме человека. Первой и важной предпосылкой для суждения о широком внескелетном спектре эффектов витамина явилось то, что VDR были обнаружены практически во всех тканях человека. Экспрессия VDR почти всеми ядродержащими клетками свидетельствует о важной роли VD в различных физиологических процессах. В настоящее время считается, что VD через свои рецепторы участвует в регуляции до 10% всех генов человека. Кроме того, было установлено, что фермент 1-альфа-гидроксилаза, который обеспечивает синтез 1,25(OH)2D, присутствует не только в почечных канальцах, кишечнике, костной и хрящевой тканях, но также в клетках кожи, нервной системы, плаценты, яичек, селезенки, лимфатических узлов, скелетных мышц, легких, печени, моноцитах, макрофагах, стволовых клетках [21]. Это свидетельствует о наличии других,

помимо почек, источников гормональных форм VD и о потребностях в витамине не только клеток кишечника и скелета, но и других тканей и органов человека.

Роль витамина D в патогенезе онкологических заболеваний

На рис. 1 представлены основные внескелетные эффекты VD, доказанные многочисленными научными исследованиями. Для VD была обнаружена способность влиять на генном и на молекулярном уровне на синтез ряда факторов (циклин-зависимая киназа, инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста β , ядерный фактор kB, антиапоптотический белок Bcl-2, проапоптотический белок Вах и др.), которые участвуют в пролиферации и дифференцировке различных клеток и в регуляции их апоптоза [35].

Нарушение регуляции витамином экспрессии вышеуказанных факторов увеличивает вероятность злокачественного роста. Так, Grant W.B. и соавт. [13], проведя анализ научных данных, продемонстрировали сильную обратную корреляцию степени ультрафиолетового облучения и образования VD с заболеваемостью различными видами рака (мочевого пузыря, простаты, молочной железы, шейки матки, толстого кишечника, эндометрия, пищевода, желудка, легких, яичников, поджелудочной железы, почек и др.). Результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, проведенного среди женщин постменопаузального возраста ($n=1179$), показали, что комплексное назначение VD и кальция приводило к достоверному снижению количества случаев различных форм рака в течение 4-х лет наблюдения [18]. При этом установлено, что низкий сывороточный уровень 25(OH)D является сильным предиктором риска не только развития рака, но и смертности от него [26].

Витамин D и сердечно-сосудистые заболевания

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о важных эффектах VD (рис. 2) на функционирование сердечно-сосудистой системы [36]. VDR присутствуют в клетках эндотелия, гладких мышц сосудов и кардиомиоцитах, благодаря чему VD оказывает непосредственное воздействие на происходящие в них ферментативные процессы [27]. Кроме того, установлено опосредованное влияние витамина на сердечно-сосудистую систему, в том числе благодаря мощ-

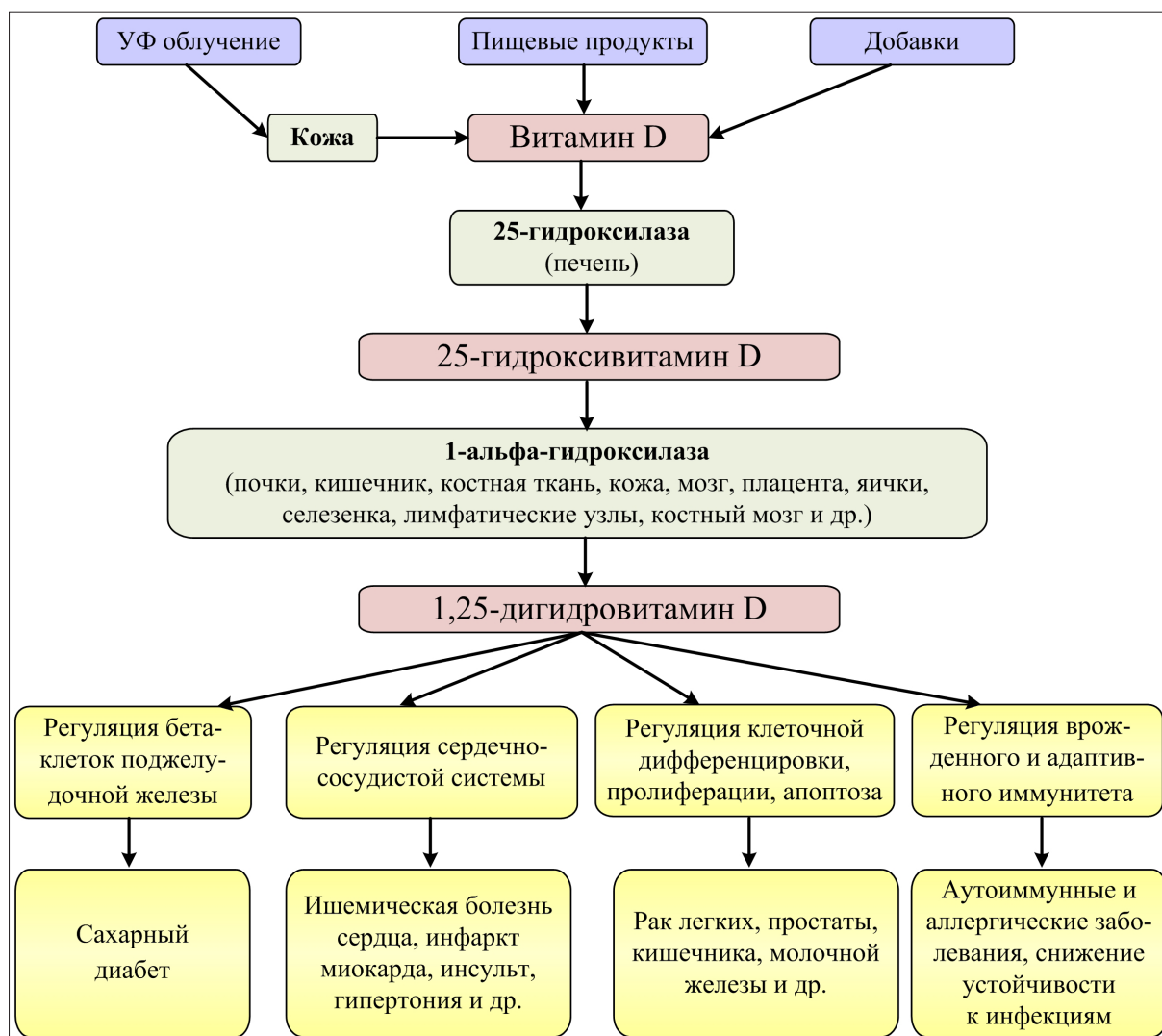


Рис. 1. Основные внескелетные эффекты витамина D

ному ингибирующему действию на секрецию ренина [20] и способности снижать синтез провоспалительных цитокинов. Доказано, что низкая концентрация 25(OH)D является независимым фактором риска развития таких сердечно-сосудистых нарушений, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, гипертония, а также смертности от них. Следует отметить, что связь между дефицитом VD и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлена и для женщин в постменопаузальном периоде [24]. Причем одним из механизмов влияния витамина на функцию сердечно-сосудистой системы является его участие в синтезе эстрадиола, роль которого в регуляции миокардиоцитов и эндотелиальных клеток осуществляется через присутствующие в них эстрогеновые рецепторы [9].

Витамина D и сахарный диабет

Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина D в патогенезе сахарного диабета [34, 37]. Установлено, что пациенты с сахарным диабетом I и II типов характеризуются более высокой степенью гиповитаминоза VD. Обсуждается роль в патогенезе сахарного диабета вызванных дефицитом VD изменений кальциевого гомеостаза и иммунных нарушений. Вместе с тем, появляется все больше доказательств противодиабетических свойств VD благодаря его прямому воздействию на бета-клетки. Через присутствующие VDR в бета-клетках поджелудочной железы VD стимулирует секрецию инсулина, а также увеличивает чувствительность к инсулину, в том числе повышая экспрессию инсулиновых рецепторов.

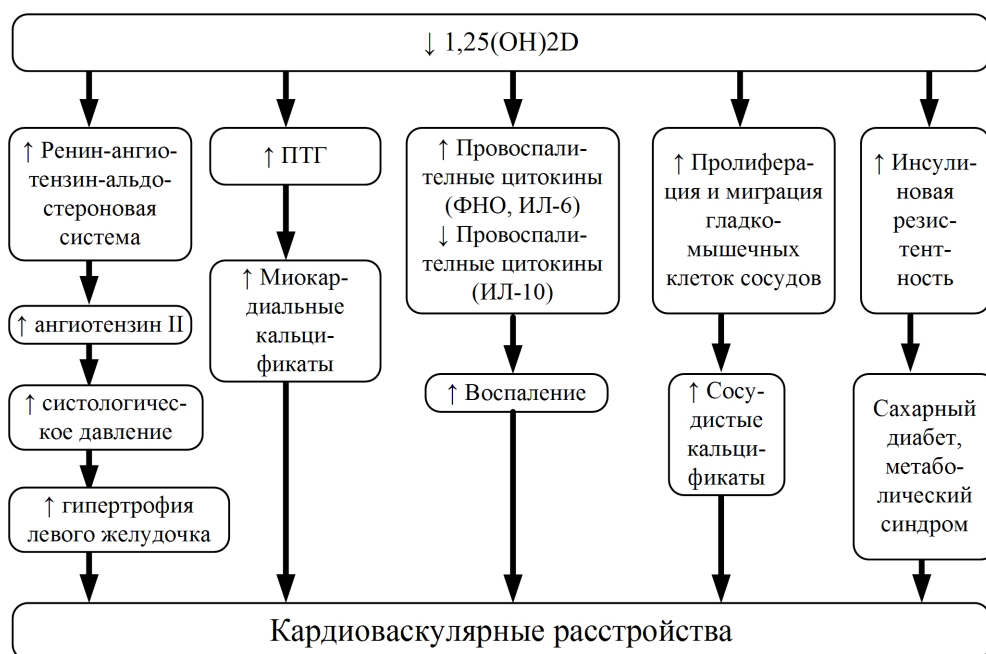


Рис. 2. Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при дефиците витамина D (1,25(OH)2D)

Необходимо отметить, что исследования последних лет демонстрируют обратную корреляцию уровней 25(OH)D и развитием не только сердечно-сосудистых расстройств и диабета, но и метаболического синдрома, включающего гипертонию, ожирение, инсулиновую резистентность и толерантность к глюкозе [2]. Причем связь между низкими показателями VD и риском развития метаболического синдрома отмечена и в детском возрасте [10].

Таким образом, к настоящему времени получены доказательства неблагоприятного влияния гиповитаминоза VD на функцию различных органов и систем организма. Наряду с позитивным его воздействием на процессы ремоделирования костной ткани VD также участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы. Дефицит VD является одним из компонентов патогенеза сахарного диабета и онкологических заболеваний. Необходимо отметить, что эффекты VD реализуются как прямым воздействием на клетки вышеуказанных органов и тканей, так и опосредованно. Конечно же, определенную долю косвенных эффектов VD осуществляет через регуляцию обмена кальция и фосфора. Однако, необходимо отметить, что участие VD в патогенезе широкого спектра заболеваний человека опосредовано и через его влияние на иммунную систему.

Иммунорегуляторное значение витамина D

Предпосылкой для изучения регулирующих свойств VD на иммунный ответ явилось обнаружение в начале 80-х годов прошлого столетия VDR в моноцитах крови и активированных T и B лимфоцитах [28]. Кроме того, было показано, что в макрофагах имеется фермент CYP27B1, благодаря которому вышеуказанные клетки обладают способностью автономного синтеза 1,25(OH)2D из 25(OH)D [1]. Это послужило основанием для изучения роли VD в функционировании иммунной системы человека. В итоге за прошедшие 30 лет накоплено огромное количество фактов, подтверждающих важное значение VD для иммунного ответа. Причем, эффекты VD в отношении иммунной системы многогранны и сложны, а действие его распространяется на механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Согласно современным представлениям VD оказывает влияние на моноциты/макрофаги, дендритные клетки, T- и B-лимфоциты, что проявляется регуляцией их пролиферации, созревания, активности, секреции ими различных факторов, в том числе цитокинов (рис.3).

Подтверждением значимости VD в иммунной регуляции являются результаты многочисленных экспериментальных исследований, клинических и эпидемиологических наблюдений, которые демонстрируют связь между низкими

уровнями VD и повышенной восприимчивостью к различным инфекциям, а также с аутоиммунной и аллергической патологией [3, 7, 11, 17, 22, 23, 30, 31].

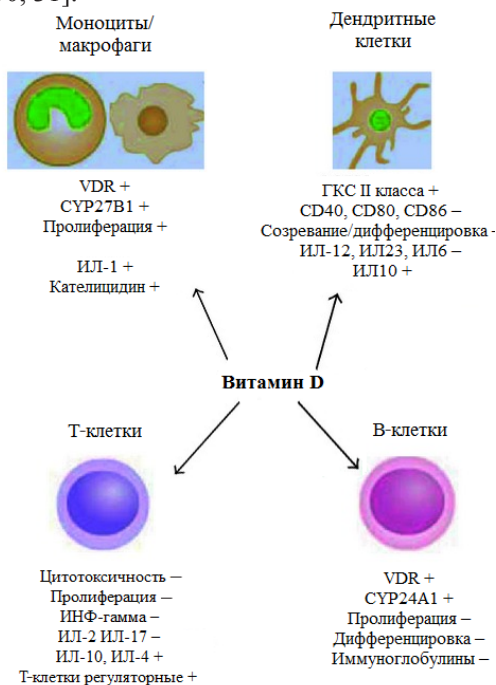


Рис. 3. Основные эффекты витамина D на различные клетки иммунной системы (адаптировано по Scolletta S. и соавт., 2013 [33]). Примечание: VDR – рецептор витамина D, CYP27B1 – 1-альфа-гидроксилаза, ИЛ – интерлейкин, ГКС – главный комплекс гистосовместимости, CD – кластер дифференцировки, ИНФ – интерферон, CYP24A1 – 25-гидроксилаза, «+» – стимулирующий эффект витамина D, «–» – ингибирующий эффект витамина D.

Другие внескелетные эффекты витамина D

Изучение влияния VD на скелетную мускулатуру показало положительную связь между его уровнем и мышечной силой, физической работоспособностью. Анализ многочисленных научных данных демонстрирует, что назначение препаратов VD ежедневно в дозе 700-1000 МЕ существенно (на 19,0-23,0%) снижает риск падений и, как следствие, переломов [5].

Кроме вышеизложенных внескелетных эффектов VD следует учитывать и то, что его метаболиты способны влиять на экспрессию и/или секрецию большого количества факторов, в том числе продуцируемых костными клетками [4]. К их числу можно отнести фактор роста фибробластов 23 (FGF23), белок Klotho, паратиреоидный гормон, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I), его рецептор и связывающие бел-

ки, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторы эндотелина, которые участвуют как в костном ремоделировании, так и в физиологических процессах в других тканях организма человека.

Так, установлено, что кальцитриол обладает способностью усиливать синтез остеocytes и остеобластами FGF23, а также образование в почечных канальцах белка Klotho [16]. В присутствии Klotho в качестве корецептора FGF23 угнетается синтез NAPI-2a и NAPI-2c, что приводит к повышению почечной экскреции фосфатов и снижению их уровней в сыворотке крови. Таким образом, через систему FGF23-Klotho VD осуществляет регуляцию фосфорного обмена, значение которого выходит далеко за пределы метаболизма костной ткани. Это объясняется тем, что фосфаты широко используются организмом в различных физиологических процессах и, играя важную роль в формировании костей, они также участвуют в клеточной сигнализации, энергетическом обмене, синтезе нуклеиновых кислот и поддержании кислотно-щелочного баланса [29].

Помимо прямой регуляции гена FGF23, VD способен стимулировать функцию гена Klotho, который также имеет VDREs. Продукт данного гена, белок Klotho, является протеином, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек и является обязательным кофактором при стимуляции рецепторов FGF23. В опытах на мышах показано, что дефицит белка Klotho, так же как и FGF23, сопровождается существенными нарушениями минерального обмена и вызывает синдром, напоминающий преждевременное старение у человека [16]. В связи с этим ген Klotho справедливо именуется «геном долголетия» [14], а VD через прямую регуляцию вышеуказанного гена может опосредованно влиять на процессы старения.

Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о многогранном, системном действии VD на различные органы и системы организма человека. Вследствие этого, состояние дефицита или недостаточности вышеуказанного витамина приобретает значимость предиктора развития широкого спектра патологических состояний. Более того, исходя из вышеизложенного, логично было бы предположить, что гиповитаминоз VD, в конечном итоге, должен способствовать снижению длительности

жизни человека. Необходимо отметить, что к настоящему времени эта гипотеза получила определенные подтверждения. Так Ginde A.A. и соавт. [12] при анализе результатов обследования 3408 участников в возрасте 65 лет и старше установили, что уровни в сыворотке 25(ОН)D имели независимую, обратную ассоциацию с показателями общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Аналогичные результаты были получены Dobnig H. и соавт. [8] и Pilz S. и соавт. [25] при обследовании соответственно 3258 и 614 пожилых женщин и мужчин. Более дифференцированную информацию дали Schöttker B. и соавт. [32], которые провели обследование более 15 тыс. жителей Германии в возрасте 50-74 лет. Они показали, что низкие уровни витамина D (значения 25(ОН)D менее 30 нмоль/л) ассоциированы с увеличением показателей не только общей смертности и смертности от сердечно-сосудистой патологии, но также и летальностью от онкопатологии и заболеваний органов дыхания.

Литература

1. Adams J.S., Sharma O.P., Gacad M.A. et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis // *J. Clin. Invest.* – 1983. – 72, №5. – P. 1856-1860.
2. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – 95, №2. – P. 471-478.
3. Allen K.J., Koplin J.J., Ponsonby A.L. et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – 131, №4. – P. 1109-1116.
4. Bikle D.D. Vitamin D and bone // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2012. – 10, №2. – P. 151-159.
5. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2009. – №1. – P. 339.
6. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice // *Endocrine Reviews.* – 2008. – 29, №6. – P. 726-776.
7. Dini C., Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2012. – 48, №3. – P. 319-327.
8. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – 168, №12. – P. 1340-1349.
9. Gangula P.R., Dong Y.L., Al-Hendy A. et al. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen // *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* – 2013. – 1, №5. – P. 134-148.
10. Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006 // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – 94, №1. – P. 225-233.
11. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – 169, №4. – P. 384-390.
12. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2009. – 57, №9. – P. 1595-1603.
13. Grant W.B. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis // *Anticancer. Res.* – 2012. – 32, №1. – P. 223-236.
14. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I. et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2012. – 13, №1. – P. 57-69.
15. Holick M.F., Schmoes H.K., DeLuca H.F. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1971. – 68, №4. – P. 803-804.
16. Hu M.C., Shiizaki K., Kuro-o M., Moe O.W. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism // *Annu. Rev. Physiol.* – 2013. – 75. – P. 503-533.
17. Kamen D.K., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity // *J. Mol. Med. (Berl.)* – 2010. – 88, №5. – P. 441-450.
18. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M. et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – 85, №6. – P. 1586-1591.
19. Lawson D.E., Fraser D.R., Kodicek E. et al. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism // *Nature.* – 1971. – 230, №5291. – P. 228-230.
20. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M. et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2004. – 89-90, №1-5. – P. 387-392.

Полный список литературы находится в редакции

**ОСНОВНІ ЕКСТРАСКЕЛЕТНІ ЕФЕКТИ
ВІТАМІНУ D**

Поворознюк В.В., Резніченко Н.А.,
Майлян Е.А.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.
Чеботарьова НАМН України», Київ
Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького, Донецьк*

Резюме. Результати численних досліджень, проведених з моменту відкриття вітаміну D (VD), підкреслюють його ключову роль у регуляції обміну кальцію й фосфору, забезпеченні здорового метаболізму кісткової тканини. Дослідження позаскелетних ефектів VD дозволило виявити його здатність впливати на генному й молекулярному рівні на синтез ряду факторів, які беруть участь у проліферації та диференціюванні різних клітин і в регуляції їх апоптозу. Накопичені до теперішнього часу дані свідчать про важливі ефекти VD на функціонування серцево-судинної системи. Численні дослідження підтверджують також роль вітаміну D у патогенезі цукрового діабету й розвитку метаболічного синдрому, що включає гіпертонію, ожиріння, інсулінову резистентність і толерантність до глюкози. За минулі 3 десятиліття накопичено величезну кількість фактів, що свідчать про важливе значення VD для імунної відповіді.

Ключові слова: вітамін D, позаскелетні ефекти, онкологічні захворювання, серцево-судинна патологія, цукровий діабет, імунна відповідь, смертність.

**MAIN EXTRASKELETAL EFFECTS
OF VITAMIN D**

Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A.,
Maylyan E.A.

*Institute of Gerontology named after D.F.
Chebotarev of National Academy of Medical
Sciences of Ukraine, Kyiv
Donetsk National Medical University named
after M. Gorky, Donetsk*

Summary. Results of the numerous researches that were conducted from the moment of vitamin D (VD) discovery emphasize its key role in a regulation of calcium and phosphorus exchange, providing a bone tissue healthy metabolism. Research of VD extraskeletal effects allowed to find its ability to influence on a gene and molecular scale synthesis of a numerous factors, that participate in various cells proliferation, differentiation and in their apoptosis regulation. Cumulated by now dates testify to VD important effects on cardiovascular system functioning. Numerous researches confirm also a vitamin D role in a diabetes mellitus, metabolic syndrome including a hypertension, an obesity, insulin resistance and glucose tolerance pathogenesis. For last 3 decades the huge number of the facts confirming VD importance for the immune response is saved up.

Keywords: vitamin D, extraskeletal effects, cancer, cardiovascular disease, diabetes, immune response, mortality.