



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Донецкий государственный медицинский университет
им. М. Горького»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра педиатрии № 3

Биологическая роль витамина D: классические и неклассические эффекты

Дубовая Анна Валериевна

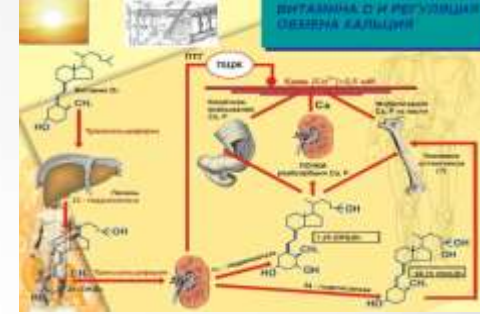
*директор Аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава
России, заведующая кафедрой педиатрии № 3, д.мед.н, профессор*

Науменко Юлия Владимировна

*заместитель директора Аккредитационно-симуляционного центра ФГБОУ
Минздрава России, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии № 3*



Актуальность



- ✓ Витамин D (VD) играет важную роль в минерализации костей и других метаболических процессах в организме человека
- ✓ Результаты многочисленных исследований, проведенных с момента открытия VD, подчеркивают его ключевую роль в регуляции обмена кальция и фосфора, обеспечении здорового метаболизма костной ткани
- ✓ В связи с этим VD (1,25(OH)2D) справедливо именуется кальциотропным гормоном, а назначение его препаратов широко используется в медицинской практике для профилактики и лечения соответствующей костной патологии

Актуальность

- ✓ Биологическая роль VD не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма.
- ✓ Первой и важной предпосылкой для суждения о широком внескелетном спектре эффектов витамина явилось то, что рецепторы витамина D (VDR) были обнаружены практически во всех тканях человека.

Каргина, И. Г. Современные представления о роли витамина D [Текст] / И. Г. Каргина, В. А. Щербак // Российский педиатрический журнал. — 2016. — Т. 19, № 2. — С. 103–105.

- ✓ VD через свои рецепторы участвует в регуляции до 10 % всех генов человека.

Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D // Clin. Biochem. Rev. — 2016. — Vol. 31, № 4. — P. 129-138.

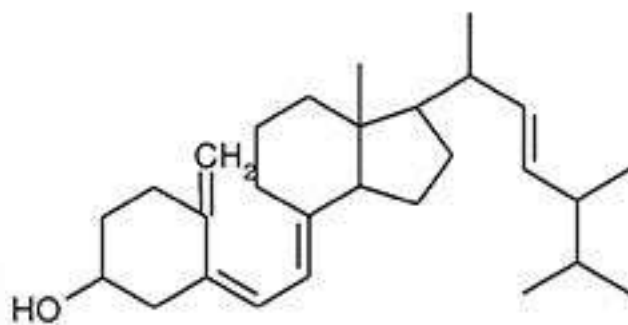
Актуальность

- ✓ 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.**
- ✓ 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.

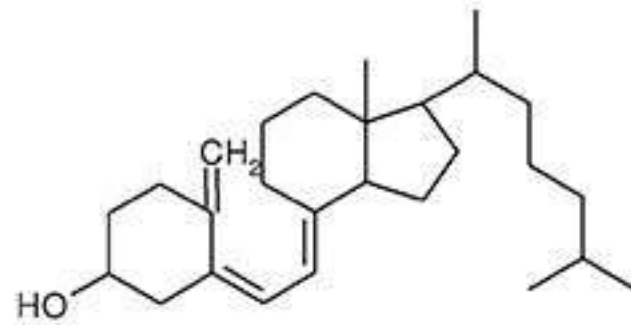
Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин ; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. – Москва : Торус Пресс, 2015. – С. 576.

- **Эргокальциферол (витамин D₂)** может поступать только с пищей растительного происхождения.
- **Холекальциферол (витамин D₃)** синтезируется эпидермисом под действием ультрафиолетовых лучей (UVB) в диапазоне 280-315 нм и поступает в организм человека с пищей

(Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. Eat Weight Disord. 2017; 22 (1): 27-30).



эргокальциферол
(витамин D₂)



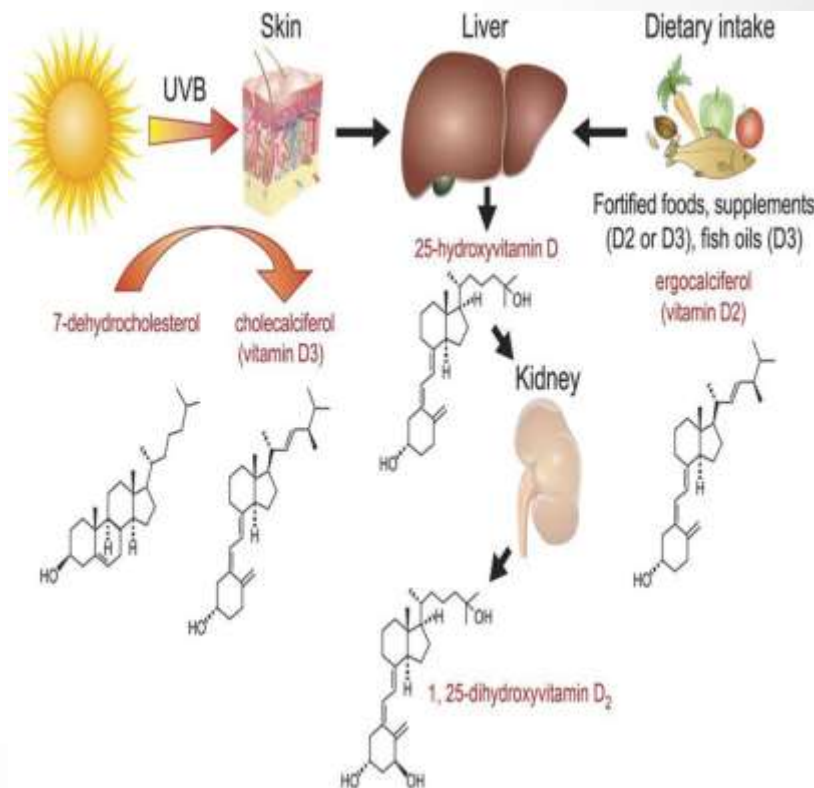
холекальциферол
(витамин D₃)

Патогенез

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



Рис. 1. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты



В каких продуктах содержится витамин D (эргокальциферол)

Указано примерное содержание в 100 гр продукта:

Гриб мейтаке



28 мкг

Карп свежий



20,1 мкг

Осетровая икра



8 мкг

Скумбрия



7,2 мкг

Палтус



5,8 мкг

Тунец



5,6 мкг

Сельдь



5,4 мкг

Грибы лисички



5,3 мкг

Сардина



4,8 мкг

Форель



3,9 мкг

Камбала



3,4 мкг

Сало свиное



2,5 мкг

Печень



говяжья 1,2 мкг

Окунь морской



2,3 мкг

Яйцо куриное



2 мкг

Треска



0,6 мкг

Сливочное масло



0,2 мкг

Белый гриб



0,2 мкг

Сметана 30%



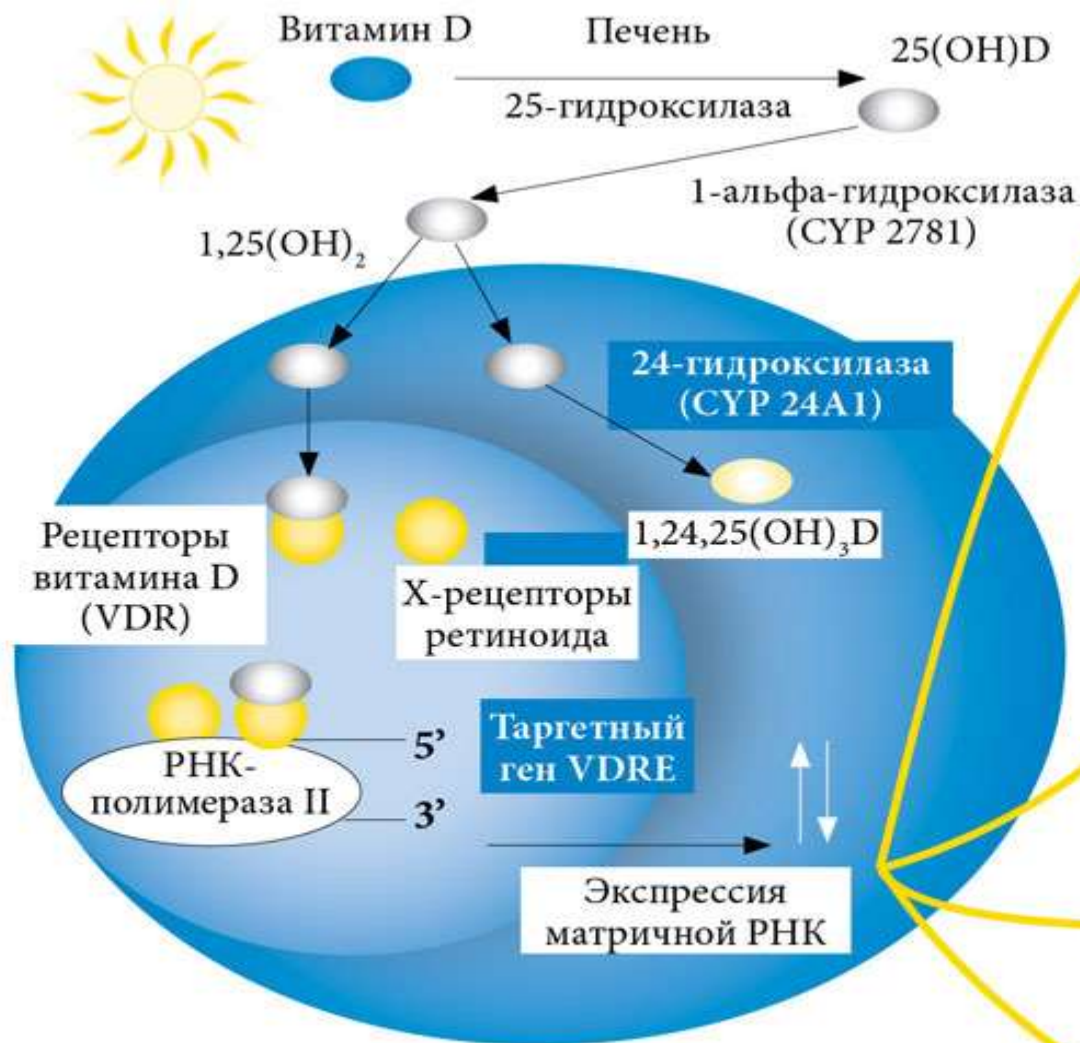
0,15 мкг

Сливки 20%



0,12 мкг

Эффекты витамина D



Классические эффекты

- Обмен кальция
- Синтез паратормона
- Обмен фосфатов/кальция в почках
- Дифференцировка и функции остеобластов и остеокластов

Неклассические эффекты

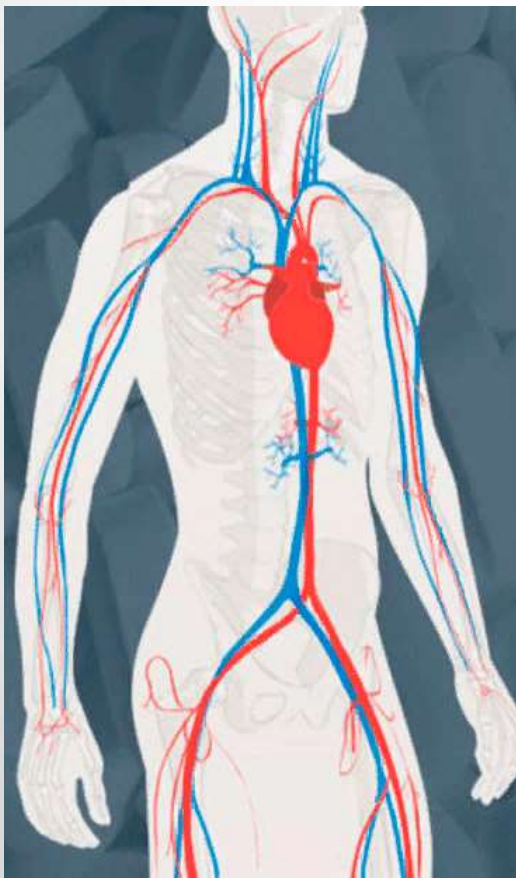
- Антипролиферативный
- Регуляция апоптоза
- Регуляция ангиогенеза
- Антибактериальный
- Противовоспалительный (антицитокиновый)
- Иммуномодулирующий
- Нормогликемический (инсулин)
- Антидепрессивный и анальгетический
- Анаболический
- Липолитический
- Гипотензивный

Уровень витамина D в популяции

- ✓ В систематическом обзоре литературы по оценке витамина D в популяции J. Hilger et al. проанализировали 195 исследований, проведенных в 44 странах мира с участием более чем 168 тыс. человек в период с 1990 по 2011 г.
- ✓ Результаты данного исследования показали, что 37,3% обследованной популяции имело уровень 25(OH)D ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл).
- ✓ Дети и подростки имеют значительно более низкие показатели 25(OH)D, чем взрослые и пожилые.
- ✓ У новорожденных во всех странах выявлены более низкие показатели по сравнению с другими возрастными группами.

ВИТАМИН D

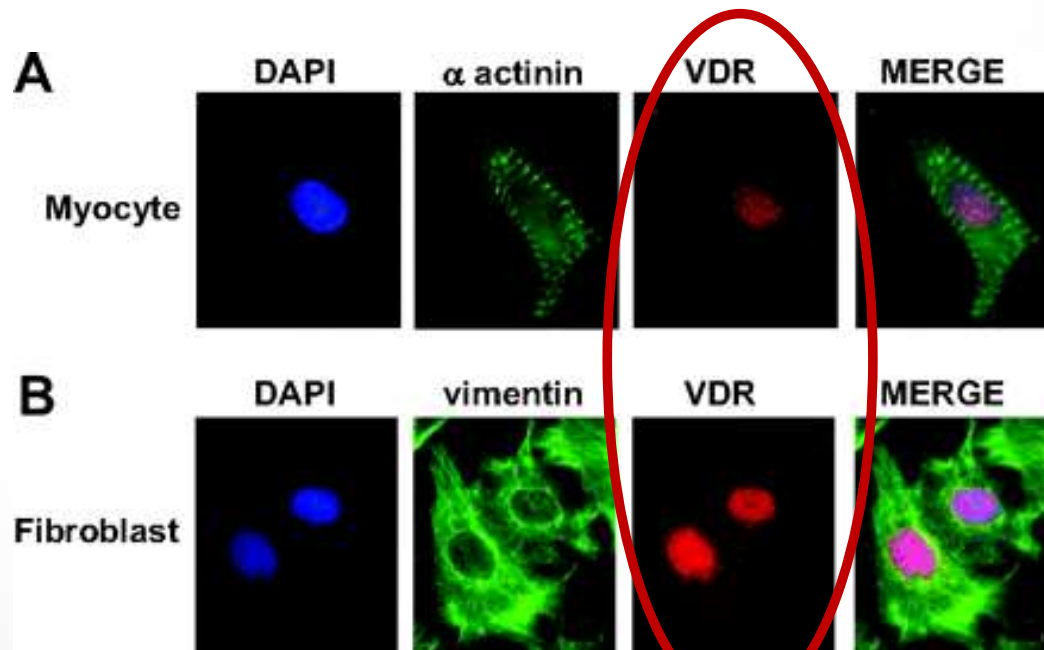
И СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Рецепторы к витамину D в сердечно-сосудистой системе:

- ✓ гладкомышечные клетки сосудов,
- ✓ эндотелий,
- ✓ кардиомиоциты,
- ✓ фибробласты

Способны производить 1- α -гидроксилазу



Витамин D и артериальная гипертензия

- ✓ Наиболее важной функцией витамина D является его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Г.Я. Шварц, 2009, Н.В. Дроботя 2017

ренин – протеолитический фермент

витамин-D-чувствительный элемент

Проренин

Ренин

АПФ

Ангиотензиноген

Ангиотензин I

Ангиотензин II

Вазоконстрикция

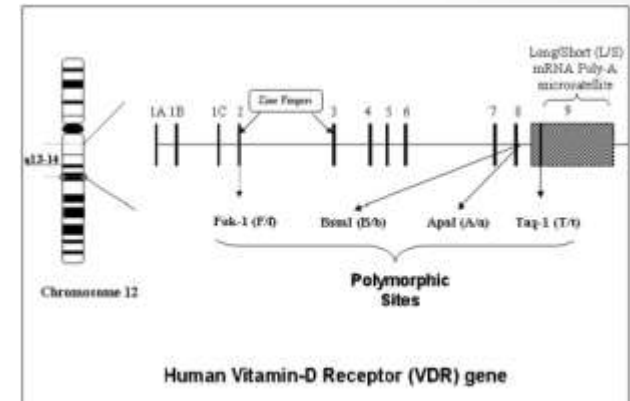
Артериальная гипертензия

Усиление секреции альдостерона

Повышение реабсорбции Na^+ в канальцах почек

Увеличение объема циркулирующей плазмы

Повышение АД



- ❖ влияние витамина D на подавление ренина происходит из-за прямого воздействия на экспрессию гена CYP24A1

C. Zhou et al., 2008

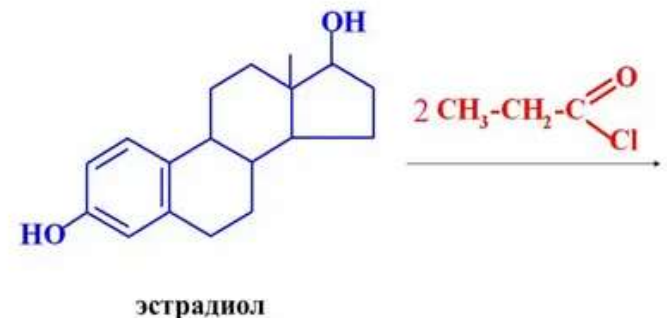
Витамин D и эстрадиол. Что общего?

- ✓ Следует отметить, что связь между дефицитом VD и сердечно-сосудистыми заболеваниями установлена и для женщин в постменопаузальный период.

Morris H.A., Anderson P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin D // Clin. Biochem. Rev. — 2016. — Vol. 31, № 4. — P. 129-138.

- ✓ При этом 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.

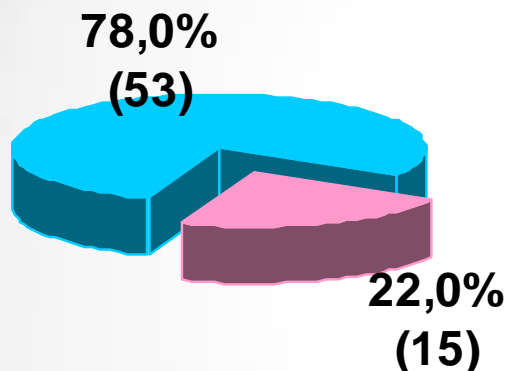
Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes // Science. — 1983. — Vol. 221, № 4616. — P. 1181-1183.



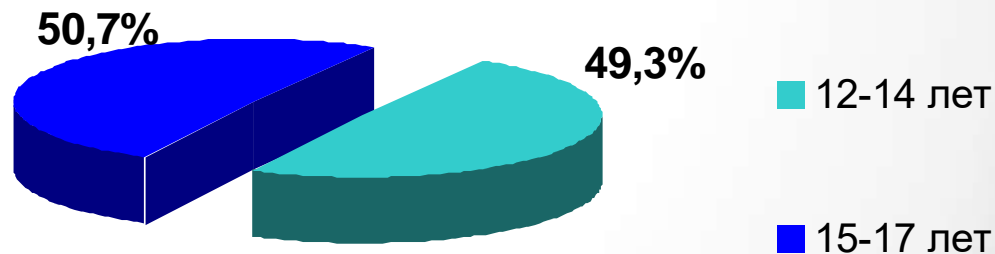
Материал исследования

В исследование было включено 225 детей (170 мальчиков и 55 девочек) в возрасте от 12 до 17 лет.

Основная группа – 68 детей (53 мальчика и 15 девочек) с первичной лабильной АГ



■ мальчики
■ девочки



Контрольная группа – 42 здоровых сверстника (32 мальчика и 10 девочек)

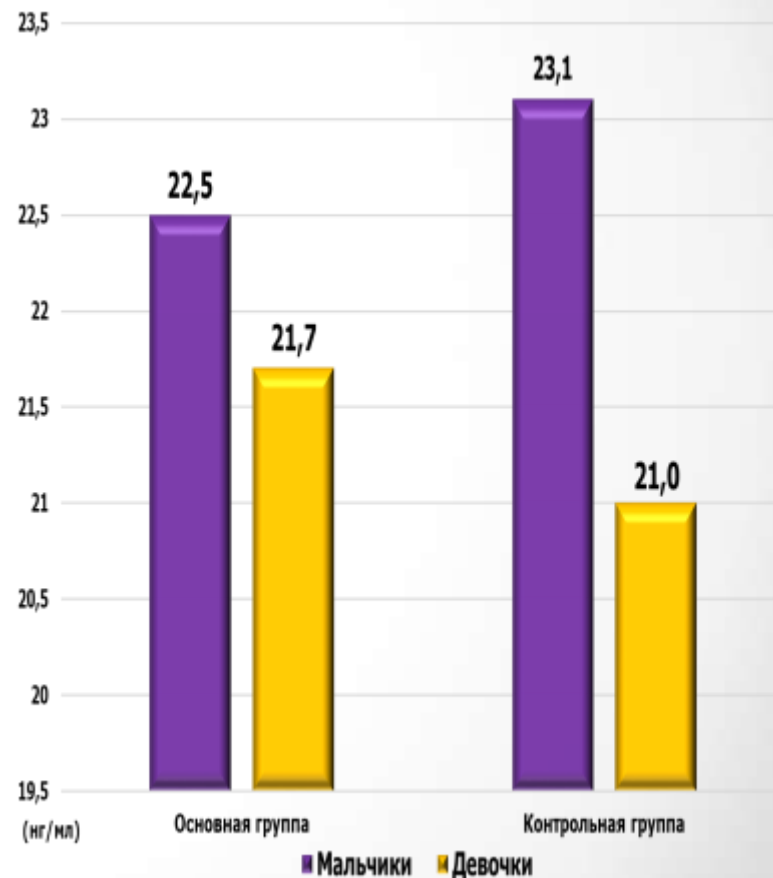
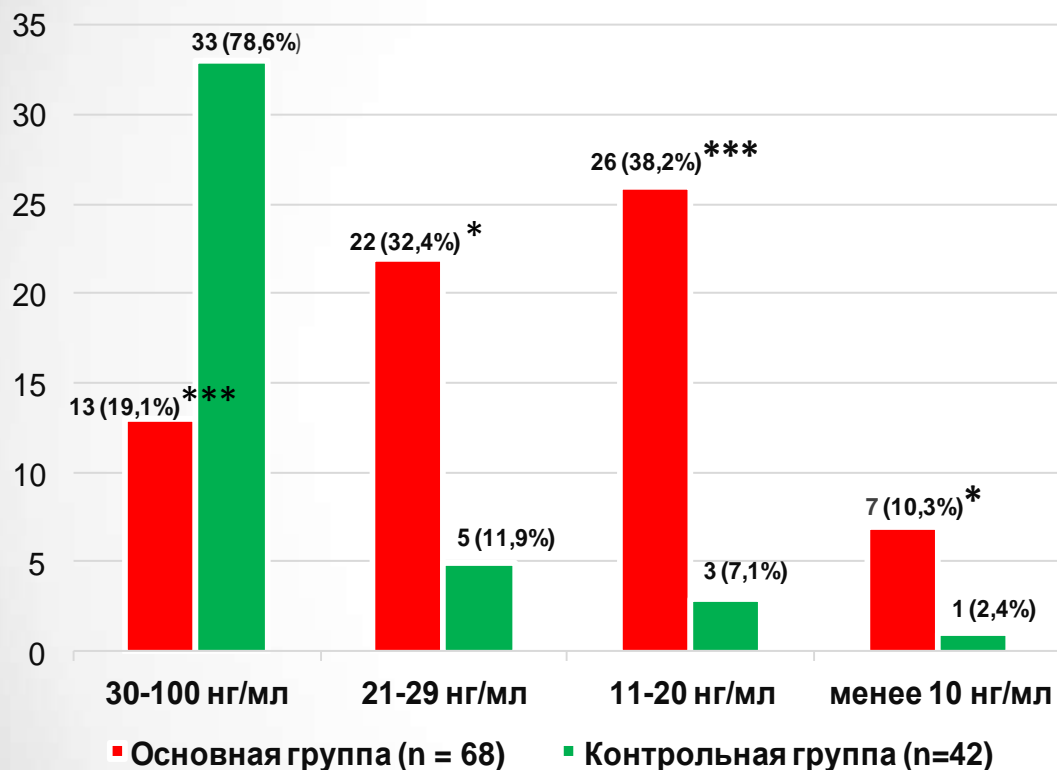
Материал исследования

- ✓ Всем **детям** основной и контрольной групп произведено определение уровня кальцидиола в сыворотке крови с помощью **иммуноферментного метода**.
- ✓ Оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2016 г.):
 - норма **25(OH)D – 30–100 нг/мл;**
 - **недостаточность – 21–29 нг/мл;**
 - **дефицит – 11–20 нг/мл;**
 - **выраженный дефицит – $11 < 10$ нг/мл.**
 - Содержание витамина D более 100 нг/мл расценивали как избыток витамина D.



Содержание витамина D в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп

Содержание витамина D в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп в зависимости от пола



- * - различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой
- ** - различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой
- *** - различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

ВИТАМИН D И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



Витамин D и сахарный диабет

- ✓ Многочисленные исследования подтверждают также роль витамина D в патогенезе сахарного диабета.

Castro LC. The vitamin D endocrine system. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2016;55(8):566-575.

- ✓ Установлено, что пациенты с сахарным диабетом I и II типов характеризуются более высокой степенью гиповитаминоза D.

- ✓ Обсуждается роль в патогенезе сахарного диабета вызванных дефицитом VD изменений кальциевого гомеостаза и иммунных нарушений.

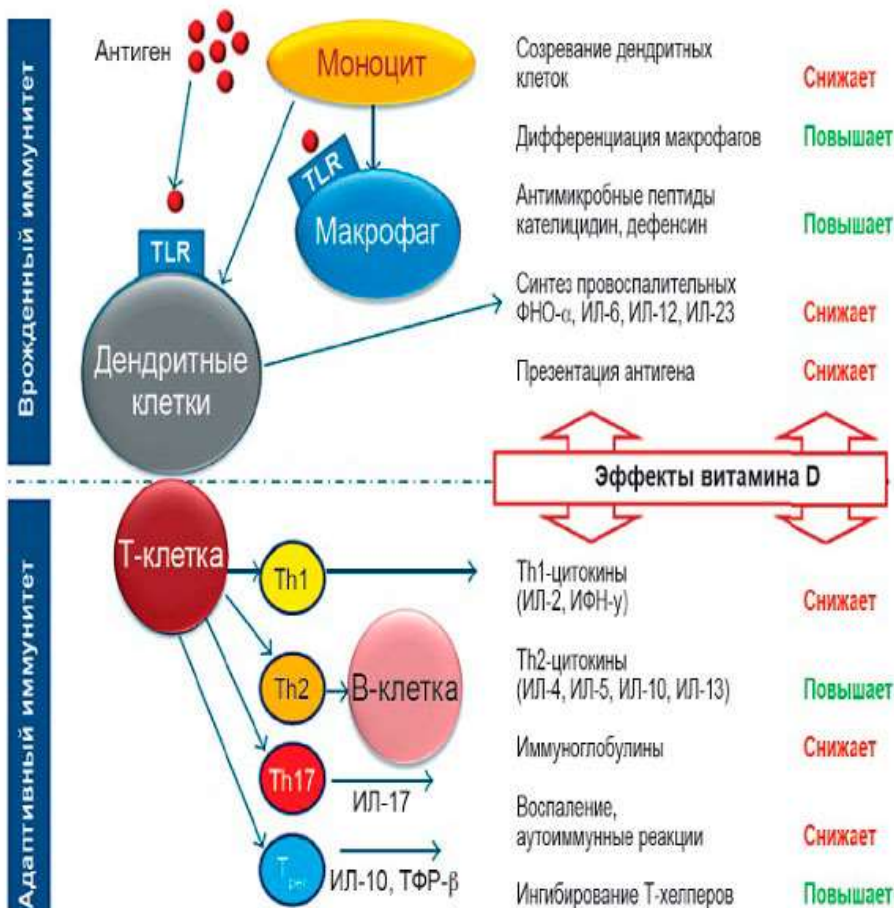
Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005, 152 с.

- ✓ 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.

Ford ES, Ajani UA, et al Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2015; 28:1228-1230.

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D



Примечание. ТФР – транскрипционный фактор роста.

Согласно современным представлениям, VD оказывает влияние на моноциты/макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, что проявляется регуляцией их пролиферации, созревания, активности, секреции ими различных факторов, в том числе цитокинов!

Roider E., 2013.

Иммунорегуляторное значение витамина D



- ✓ Предпосылкой для изучения регулируемых свойств VD на иммунный ответ явилось обнаружение в начале 80-х годов прошлого столетия VDR в моноцитах крови и активированных Т- и В-лимфоцитах.

Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes // Science. — 1983. — Vol. 221, № 4616. — P. 1181-1183.

- ✓ В макрофагах имеется фермент CYP27B1, благодаря которому вышеуказанные клетки обладают способностью автономного синтеза 1,25(OH)2D из 25(OH)D

Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин ; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. – Москва : Торус Пресс, 2015. – С. 576.

- ✓ Это послужило основанием для изучения роли VD в функционировании иммунной системы человека.

Иммунорегуляторное значение витамина D

- ✓ При этом эффекты VD в отношении иммунной системы многогранны и сложны, а действие его распространяется на механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета.
- ✓ 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.

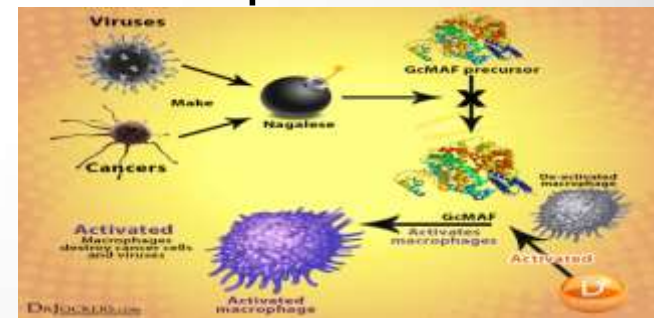
Wang L., Song Y., Manson J.E. et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. — 2017. — Vol. 5, № 6. — P. 819-829.

Роль витамина D в патогенезе онкологических заболеваний

- ✓ Для VD была обнаружена способность влиять на генном и молекулярном уровне на синтез ряда факторов (циклинзависимая киназа, инсулиноподобный фактор роста 1, трансформирующий фактор роста b, ядерный фактор kB, антиапоптотический белок Bcl-2, проапоптотический белок Bax и др.), которые участвуют в пролиферации и дифференцировке различных клеток и в регуляции их апоптоза.

Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // Nutrients. — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 111-148.

- ✓ Нарушение регуляции витамином экспрессии вышеуказанных факторов увеличивает вероятность злокачественного роста.



Роль витамина D в патогенезе онкологических заболеваний

- ✓ 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 лет наблюдения.

Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation // Nutrients. — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 111-148.

- ✓ При этом установлено, что низкий сывороточный уровень 25(OH)D является сильным предиктором риска не только развития рака, но и смертности от него.

Wang L., Song Y., Manson J.E. et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. — 2017. — Vol. 5, № 6. — P. 819-829.

Выводы

- ✓ Полученные к настоящему времени результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о многогранном, системном действии VD на различные органы и системы организма человека.
- ✓ Вследствие этого дефицит или недостаточность вышеуказанного витамина приобретает значимость предиктора развития широкого спектра патологических состояний.
- ✓ Так, у пациентов с первичной лабильной АГ установлена обратная сильная корреляционная зависимость между степенью повышения артериального давления и степенью снижения 25(OH)D: дефицит ($r = - 0,999$), ($r = - 0,974$).

RESULTS



**Благодарим
за Ваше внимание!**

