

ВИТАМИН D₃: БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Дубова Ю.М.

E-mail: yulia29062002@gmail.com

Научный руководитель: Воробьева В.М., к.фарм.н., доцент

Систематизированы данные по метаболизму, передаче сигналов и биологическим эффектам витамина D₃, которые могут представлять интерес для проведения фармацевтического консультирования по препаратам данного витамина. Представлены результаты анкетирования потребителей и провизоров по вопросам отпуска и применения препаратов и БАД к пище витамина D.

Ключевые слова: витамин D, кальцитриол, фармацевтическое консультирование

The data on the metabolism, signaling and biological effects of vitamin D₃, which may be of interest for pharmaceutical consulting on preparations of this vitamin, been systematized. The results of a survey of consumers and pharmacists on the issues of vacation and the use of vitamin D preparations and dietary supplements are presented.

Keywords: vitamin D, calcitriol, pharmaceutical consulting

Введение

Известно, что витамин D необходим для роста костей и поддержания их качественного состава. В настоящее время ученые много внимания уделяют изучению влияния витамина D на организм человека, а парадигма D-витаминного статуса претерпевает изменения. Популяционные исследования позволили установить, что распространенность недостаточности витамина D достигает эпидемического уровня [2,4,5,7].

Выше 40 северной параллели в день зимнего солнцестояния солнце поднимается над горизонтом максимум на 26,17°, такой интенсивности

излучения недостаточно для синтеза витамина D₃, даже при условии длительных прогулок. Немногие продукты, такие как жирная морская рыба, сливочное масло, яйца и грибы, содержат значительное количество витамина D. Поэтому часто требуется прямое добавление витамина D₃ (800-4000 МЕ, т.е. 20-100 мкг/день) для повышения уровня в сыворотке до 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) [1,4,7].

Для проведения фармацевтического консультирования по лекарственным препаратам, содержащим витамин D₃, провизору важно понимать биохимические процессы образования, активации и взаимодействия с клеткой кальцитриола, знать биохимические механизмы развития патологических процессов, связанных с недостаточностью витамина D₃, а также ориентироваться в ассортименте лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, содержащих витамин D₃.

Цель исследования: Используя различные источники информации, изучить биохимические основы синтеза и активации в организме витамина D₃, провести анализ номенклатуры лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище (БАД к пище), содержащих витамин D₃ с характеристикой состава и проанализировать возможность импортозамещения данной группы препаратов.

Задачи:

1. Изучить современное состояние научных исследований о строении витамина D₃, его синтезе и активации, биохимическом влиянии на организм, функциях, последствиях дефицита.

2. Провести контент-анализ официального источника информации о лекарственных средствах (Государственного реестра лекарственных средств) по лекарственным препаратам и БАД к пище, содержащим витамин D₃.

3. Провести анкетирование фармацевтических работников и посетителей аптек по вопросам отпуска и применения лекарственных препаратов и БАД к пище, содержащих витамин D₃.

Материал и методы исследования

Был проведен анализ отечественных и зарубежных источников информации по биохимии витамина D₃ и контент-анализ ГРЛС по его препаратам.

Работа по анкетированию фармработников и посетителей аптек выполнена на базе 6 аптек города Барнаула. Составлена выборка лекарственных препаратов и БАД к пище, которые на момент выполнения исследования имелись в ассортименте аптек.

Результаты и обсуждение

На основании научных источников информации составлен краткий обзор биохимических механизмов витамина D₃ для проведения фармацевтического консультирования провизором в аптеке.

Эргокальциферол (D₂) поступает с пищей и всасывается в тощей и подвздошной кишке в присутствии желчи. В составе хиломикронов экзогенный витамин D₂ транспортируется в печень, куда поступает и эндогенный D₃, образованный в коже из холестерина.

Под влиянием солнечных УФ лучей длиной 290-315 нм на кожу, 7-дегидрохолестерол под действием фермента 7-дегидрохолестеролредуктазы превращается в провитамин D₃. Следует обратить внимание, что УФ-излучение необходимой для биосинтеза длины волны достигает поверхности земли только при условии чистого воздуха, отсутствия облаков, при определенной высоте солнца над горизонтом. В результате теплового воздействия провитамин превращается в витамин D₃ (холекальциферол) – биологически неактивную форму витамина. Необходимо отметить, что при чрезмерной дозе УФ-облучения провитамин и витамин D₃ инактивируются [1,4].

Первый этап активации витамина D₃ происходит в печени, куда холекальциферол транспортируется с помощью транскальциферрина (витамин-D-связывающего протеина - DBP). В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы холекальциферол превращается в 25-

гидроксиколекальциферол (кальцидиол) – основную циркулирующую форму витамина, концентрация которой используется для определения статуса обеспечения организмом витамином D₃. Оптимальной концентрацией считают 75–150 нмоль/л (30–60 нг/мл). Витамин может аккумулироваться в адипоцитах, образуя депо запаса и высвобождаться по мере необходимости [1,3,8].

Второй этап активации происходит в почках, где комплекс кальцидиол/DBP взаимодействует с эндоцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев – мегалином и кубилином, которые реабсорбируют кальцидиол из клубочкового фильтрата. Почечная активация происходит в ответ на снижение уровня ионов Ca²⁺ в сыворотке крови. Дефицит ионов кальция и фосфатов в сыворотке крови стимулирует продукцию паратирин парациитовидными железами, который индуцирует экспрессию митохондриального фермента семейства цитохрома P450 1-альфа-гидроксилазы в клетках первичных почечных канальцев, что запускает синтез биологически активного гормона – кальцитриола (1,25-дигидроксиколекальциферол), который является высокоаффинным лигандом фактора транскрипции ядерного рецептора витамина D стероидного гормона (vitamin D receptor - VDR). Спектр клеток, в которых экспрессируются ген 1-альфа-гидроксилазы и ген VDR, достаточно широк, что обеспечивает молекулярную основу для взаимодействия кальцитриола с клетками для выполнения многофункциональной миссии в организме человека, включая эпителий кишечника, остеобласты, иммунные клетки и др. [2,4,8].

При достижении определённого уровня концентрации кальцитриола в сыворотке крови, он по механизму отрицательной обратной связи ингибирует собственную продукцию. В основе лежит подавление VDR экспрессии гена 1-альфа-гидроксилазы. Вместе с тем, под действием кальцитриола увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, превращающей кальцитриол в биологически неактивную кальцитроевую кислоту, которая выделяется с желчью.

Кальцитриол, подобно стероидным гормонам, взаимодействуя с ядерными рецепторами клеток, индуцирует экспрессию генов белков, повышающих всасывание кальция в тонком кишечнике, реабсорбцию кальция в почках; дифференцировку моноцитов, стимуляцию процесса фагоцитоза у макрофагов и усиление экспрессии и продукции антимикробных пептидов, таких как дефензины и кателицидин (LL-37) [1,2,4].

Биохимический механизм передачи сигнала через внутриклеточные рецепторы заключается в следующем: в ядре клеток кальциевых каналов, кальцитриол взаимодействует с гетеродимером, образованным рецептором витамина-D (VDR) и α -рецептором ретиноевой кислоты (retinoic acid α -receptor — RXR). Полученный комплекс кальцитриол/VDR/RXR взаимодействует с витамин D-регуляторными элементами промоторных областей целевых генов, что приводит к усилению их транскрипции. Экспрессия гена кальций-связывающего белка кальбиндина приводит к увеличению абсорбции ионов Ca²⁺ в тонком кишечнике и реабсорбции кальция в почечных канальцах. Достаточный уровень концентрации ионов кальция и фосфат-ионов в сыворотке крови обеспечивает адекватную минерализацию костной ткани [4,6,7].

В свою очередь в остеобластах кальцитриол индуцирует экспрессию трансмембранного лиганда рецептора активатора ядерного фактора κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand — RANKL). Далее фактор RANKL связываются с RANK-рецепторами преостеокластов, что сопровождается слиянием предшественников остеокластов и формированием зрелых многоядерных остеокластов, которые формируют гофрированную кайму и запускают цикл ремоделирования костной ткани. Зрелые остеокласты участвуют в резорбции Ca²⁺ и фосфора из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови [1,8].

Дефицит витамина D₃ ассоциируется с повышенным риском сахарного диабета 2 типа и его осложнениями. Кальциевые каналы играют важную роль в секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Кальцитриол не только активирует кальций-зависимую эндопептидазу бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, которая катализирует превращение проинсулина в инсулин по механизму частичного протеолиза, но также стимулирует секрецию инсулина из везикул за счет увеличения внутриклеточного уровня кальция в результате функционирования неселективных вольтаж-зависимых кальциевых каналов. Витамин D₃ повышает чувствительность тканей к инсулину, индуцируя экспрессию белков с тирозинкиназной активностью, которые играют роль рецептора инсулина, а также за счет увеличения внеклеточного кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов [2,8].

В совместных исследованиях кафедр АГМУ: биологической химии, КЛД и неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО установлено, что развитие рассеянного склероза ассоциируется с дефицитом витамина D [6].

На фармацевтическом этапе исследований было проведено контент-исследование, в котором приняло участие 50 респондентов. Потребители отдают предпочтение препаратам Кальций-Д₃ Никомед Форте, Кальций+Витамин D₃ Витрум, Компливит Кальций D₃ Форте. Среди БАД к пище, наиболее популярны кальция цитрат с витамином D₃, Горный кальций D₃ с мумие и Кальциум 600. В аптеках представлены лекарственные препараты и БАД к пище как зарубежных производителей, так и отечественного производства (ЗАО Эвалар, ООО ВТФ, ЗАО Миротфарм и др). Более 50% опрошенных выбирают таблетки и капсулы как формы выпуска наиболее удобные для дозирования и приема, т.к. содержат суточную дозу. Раствор витамина в масле или гидрофильной жидкости выбирают около 40% респондентов, ссылаясь на удобство проглатывания и возможность корректировки дозировки. Набирают популярность жевательные пастилки или жевательные таблетки. При консультировании потребителя необходимо отметить, что жевательные таблетки содержат в своем составе углеводы, подсластители, ароматизаторы. Не принимают витамины 25% респондентов, участвовавших в опросе.

В состав лекарственных препаратов и БАД к пище витамина D₃ часто входят кальция карбонат или кальция цитрат; витамин K₂ (обеспечивает синтез остеокальцина— белка костной ткани, на котором кристаллизуется кальций в виде гидроксиапатита). Кальция цитрат является самой эффективной и максимально безопасной формой кальция, преимуществом является полное растворение в воде и усвоение независимо от кислотности желудочного сока и приема пищи.

Выводы

1. Анализ биохимических аспектов действия витамина D₃ свидетельствует о необходимости профилактического применения данной группы лекарственных препаратов и БАД к пище.

2. В аптечной сети представлен широкий ассортимент лекарственных препаратов и БАД к пище с вариацией дозировок и сочетаний кальция и витамина D₃.

3. Препараты и БАД к пище, содержащие витамин D, производятся не только зарубежными, но и отечественными фармпроизводителями (ЗАО Эвалар, ООО ВТФ, ЗАО Миротфарм и др), что свидетельствует о возможности импортозамещения.

4. При проведении фармацевтического консультирования необходимо использовать данные отечественных и зарубежных научных источников информации о биохимических механизмах, показаниях к назначению витаминов и их клинической эффективности.

Список литературы:

1. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. Здоровье ребенка. 2012; 1 (36): 105-111.

2. Батанина И.А., Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Витамин D: строение, функции, клиническое значение. Справочник заведующего КДЛ. 2021; 3: 52-63.

3. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.02.2023.

4. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н. и др. Современные представления об иммуотропных эффектах витамина D. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(1): 7-17.

5. Каронова Т.Л. Метаболические и молекулярно-генетические аспекты обмена витамина D и риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: Дис... д-ра мед.наук. Санкт Петербург; 2014. 338 с.

6. Смагина И.В., Лунев К.В., Ельчанинова С.А. Ассоциация содержания витамина D с полиморфизмами генов CYP27B1 и CYP24A1 у больных рассеянным склерозом в Алтайском крае. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(7) вып. 2: 61-66. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007261>

7. Beveridge L.A., Witham M.D. Vitamin D and the cardiovascular system. Osteoporosis International. 2013; 24(8): 2167–2180.

8. Butler AE, Dargham SR, Latif A, Mokhtar HR, Robay A, Chidiac OM, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Crystal RG, Abi Khalil C, Atkin SL. Association of vitamin D3 and its metabolites in patients with and without type 2 diabetes and their relationship to diabetes complications. Ther Adv Chronic Dis. 2020 Sep 26;11:2040622320924159. doi: 10.1177/2040622320924159. PMID: 33062234; PMCID:PMC7534081.

Как цитировать:

Дубова Ю.М. Витамин D3: биохимические и фармацевтические аспекты. *Scientist*. 2023; 2 (24): 123-130.
