

ВІТАМІН D І НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Васильченко В.С., Криськів О.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

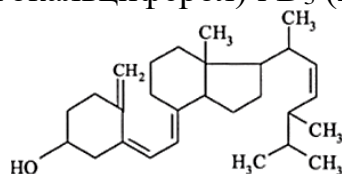
Vickywonder00@gmail.com

Вступ. Вітамін D є різновидом жиророзчинного стероїдного вітаміну, відкритого наприкінці XIX ст., коли мешканці Сполученого королівства страждали від епідемії рахіту. Тоді й було виявлено, що пацієнти страждають від зниження рівня Ca^{2+} , пов'язаного з дефіцитом вітаміну D. Зараз проблема дефіциту вітаміну D все ще існує в усьому світі.

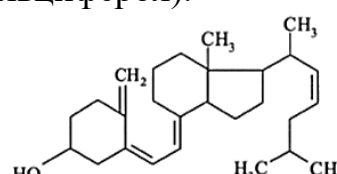
Мета. Приблизно половина населення Землі відчуває нестачу вітаміну D у тій чи іншій мірі, і понад 1 мільярда людей страждають від дефіциту вітаміну D. Результати досліджень показують, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з багатьма іншими захворюваннями людини, включаючи нейродегенеративні захворювання (НЗ): хвороба Альцгеймера (ХА), хвороба Паркінсона, розсіяний склероз тощо. Тому дослідження зв'язку вітаміну D з НЗ є актуальним.

Матеріали та методи. Вивчення наукової літератури, статей, патентної документації, що характеризують впливу вітаміну D на НЗ.

Результати та їх обговорення. Вітамін D існує в природі у двох основних формах: D_2 (ергокальциферол) і D_3 (холекальциферол).



Ергокальциферол



Холекальциферол

D_3 в основному виробляється в шкірі тварин з 7-дегідрохолестеролу (7-DHC), тоді як D_2 – синтезується в рослинах і грибах з ергостеролу (E) під дією УФ-променів. Синтез їх схожий і включає дві стадії, які не є ферментативними. Спочатку кільце B в E/7-DHC розривається під дією УФ-опромінення (290–315 нм), і E/7-DHC перетворюється на пре- D_2/D_3 – ізомер D_2/D_3 . Потім, через термочутливий процес, пре- D_2/D_3 ізомеризується у D_2/D_3 .

В організмі людини більша частина вітаміну D виробляється в шкірі під дією УФ-опромінення, і лише 20% вітаміну D надходить з їжею. Більшість вітаміну D потрапляє в кровообіг і зв'язується з білком, що зв'язує вітамін D (VDBP) або хіломікроном, щоб транспортуватися до тканин і органів. Метаболізм вітаміну D включає три основні процеси, якими є 25-гідроксилювання, 1α -гідроксилювання та 24-гідроксилювання. Перше перетворення вітаміну D відбувається в печінці, де він гідроксилюється на C-25 ферментами цитохрому P450 2R1 (CYP2R1) і цитохрому P450 27 (CYP27A1), утворюючи 25-гідроксिवітамін D [25(OH)D] – основний тип циркулюючого метаболіту вітаміну D. 25(OH)D в основному транспортується до нирок VDBP і починає друге гідроксилювання в C1-положенні цитохромом P450 [5(OH)D- 1α -гідроксилаза; CYP27B1]. Цей процес веде до утворення 1,25-дигідроксिवітаміну D [1,25(OH) $_2$ D], біологічно активну форму вітаміну D, який також називають кальцитріолом. Третій процес, 24-гідроксилювання, що каталізується

24-гідроксилазою (CYP24A1), бере участь в інактивації вітаміну D₃. Таким чином, функції вітаміну D, описані нижче, насправді виконує кальцитріол.

Як основний вид НЗ, хвороба Альцгеймера (ХА) має зростаючу кількість пацієнтів у світі і є основною причиною деменції. Початковими симптомами є короткочасна втрата пам'яті, із прогресуванням ХА з'являються інші симптоми: проблеми з мовою, дезорієнтація та перепади настрою. Основні невропатологічні ознаки ХА включають накопичення позаклітинних старечих бляшок, що складаються з агрегатів білка бета-амілоїду (Aβ), внутрішньонейрональних нейрофібрилярних клубків, що складаються з тау-білка, і втрату холінергічних нейронів і синапсів у корі головного мозку та деяких підкіркових ділянках. Крім того, доведено, що нейрозапалення сприяє патогенезу ХА. Дефіцит вітаміну D може бути фактором ризику ХА. В експерименті на мишах виявлено, що дефіцит вітаміну D на ранній стадії ХА може збільшити амілоїдне навантаження в гіпокампі та корі головного мозку та сильно пригнічувати клітинну проліферацію, нейрогенез і диференціювання нейронів як у диких, так і в трансгенних ХА-подібних мишей на пізній стадії. Додавання вітаміну D може запобігати або гальмувати розвиток ХА. У людей вітамін D може підвищувати рівень β-амілоїдного пептиду Aβ₁₋₄₀ у сироватці крові та знижувати рівень Aβ у мозку, пригнічуючи амілоїдогенез.

Виявлено, що надмірна експресія VDR або додавання вітаміну D пригнічують транскрипцію білка-попередника амілоїду (APP). Крім того, аналог вітаміну D, максакальцитол, може знизити рівень Aβ і гіперфосфорильованого тау-білка шляхом зниження рівня MAPK-38p і ERK1/2. Крім того, вітамін D може впливати на кальцієві канали та посилювати експресію кальцієвого буфера для підтримки кальцієвого гомеостазу, порушуючи петлю позитивного зворотного зв'язку Aβ/Ca²⁺, підвищуючи збудливість нейронів і сприяючи клітинній проліферації та нейрогенезу. Протизапальна дія та зниження окиснювального стресу також є перевагами вітаміну D при ХА. Встановлено, що 1,25(OH)₂ D₃ має протизапальну дію в перичитах головного мозку, впливаючи на процес транскрипції, що означає, що вітамін D може чинити захисну дію на капіляри головного мозку в ситуації хронічного запалення, що виникає при ХА. Існують також деякі клінічні випробування та повідомлення про випадки впливу вітаміну D і на інші НЗ.

Висновки. Вітамін D виявляє свої функції через зв'язування зі своїм ядерним рецептором VDR, мембранним рецептором 1,25 D₃-MARRS або через втручання в молекули в сигнальних шляхах, які пов'язані з патогенезом НЗ, зокрема ХА. Проте, необхідні додаткові експерименти на моделях клітин і тварин для подальшого розуміння молекулярних механізмів впливу вітаміну D для послаблення когнітивних і моторних дисфункцій, зумовлених НЗ.