

МЕХАНІЗМ ВПЛИВУ ВІТАМІНУ D НА СИНТЕЗ ДНК

Ціколія Ніка

Зурабович

студент 2 курсу стоматологічного
факультету

Ганжа Анна

Олександрівна

студентка 2 курсу медичного
факультету

Бачинський Руслан

Орестович

кандидат біологічних наук,
доцент Харківський національний медичний
університет

З моменту відкриття в 20-х роках, речовини D-вітамінної природи розглядалися як регулятори гомеостазу кальцію в організмі і у зв'язку з цим ця речовина не тільки необхідна для нормального розвитку та функціонування кісткової тканини, але і є гормоном, що опосередковує різноманітні ефекти в інших тканинах організму. Детальне вивчення фізіологічної ролі вітаміну D в організмі, вплив на функціонування органів і тканин, вплив на метаболізм і розвиток хронічних захворювань, протягом вагітності.

Вітамін D₃ (холекальциферол) утворюється у шкірі з 7-дегідрохолестерола, під впливом ультрафіолетового опромінення,

і навіть вітамін D₂ і D₃ може бути отримані з їжі, D₂ з рослинної, а D₃ з тваринної.

В плазмі крові вітаміни D₂ і D₃ з'єднуються з вітаміном D-зв'язувальним білком. Під дією ферментів НАДФН-залежної цитохром Р-450 монооксигенази утворюється 25-гідроксихолекальциферол (кальцидіол) за допомогою спеціального транспортного білка фракції глобулінів транспортується в мітохондрії проксимальних звивистих канальців нирок. Тут відбувається повторне гідросилування по С1 і за допомогою мікосомальних оксигеназ синтезується 1,25-дигідроксихолекальциферол.

Рецептор вітаміну D є ядерним фактором транскрипції. Він забезпечує вплив вітаміну D на транскрипцію генів. Зв'язування 6-s-транс ізомера 1,25(OH)₂D, призводить до змін трансформації VDR, що сприяє його гетеродимеризації з X-ретиноїдним рецептором та подальшим зв'язуванням з вітаміном D чутливим елементом ДНК та коактиваторами [1,2].

Цим геномним шляхом регулюється як мінімум 11 генів, які відповідають за гомеостаз мінерального обміну в кістковій тканині, крім цього близько 300 генів, що впливають на клітинний цикл, імунітет та метаболізм.

Існують докази того, що вітамін D має нейропротекторну дію на функції мозку. При його дефіциті характерні нервово-психічні розлади як аутизм, депресія, розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона. Він відіграє важливу роль у проліферації та диференціації клітин, імуномодуляції,

регуляції нейротрансмісії та стероїдогенезу. Дослідження на тваринах показали, що минулий пренатальний дефіцит вітаміну D пов'язаний із зміною розвитку мозку.

Каннелл (2008) першим припустив, що вітамін D знижує ризик розвитку аутизму. Він заснував це твердження частково на вищій поширеності аутизму в регіонах з меншою кількістю сонячного світла, чи то через широту чи хмарність. У пізнішій роботі повідомляється про більш високі показники аутизму в регіонах західного узбережжя США з вищим рівнем опадів. Діти з аутизмом зазвичай мають нижчий рівень вітаміну D. Недавнє екологічне дослідження поширеності аутизму серед людей віком 6-17 років виявило значну зворотну кореляцію із дозами сонячного ультрафіолету. Дослідження, проведене в Австралії, показало, що концентрація материнського 25-гідроксильованого вітаміну D (25(OH)D) < 49 нмоль/л на 18 тижні вагітності пов'язана зі значно підвищеним ризиком того, що у потомства буде діагностовано аутизм. У кількох роботах повідомляється, що можливе використання вітаміну D у лікуванні аутизму та ефект лікування більш виражений у дітей молодшого віку.

Симптоми аутизму та функціонування організму можуть покращуватися після прийому вітаміну D. Було проведено єдине подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження, що довело ефективність вітаміну D₃ у дозі 300 МО вітаміну D₃/кг/день у 109 пацієнтів з ASD. Прийом вітаміну D добре переносився, а симптоми аутизму в дітей із розладами аутистического спектра значно поліпшилися після 4-місячного прийому вітаміну D₃, але

з групі плацебо [3]. Навпаки, діти з синдромом Вільямса, у яких рівень кальцитріолу може бути значно підвищений у ранньому дитинстві, мають фенотипи, протилежні аутизму. Діти з рахітом із дефіцитом вітаміну D мають кілька аутистичних ознак, які, очевидно, зникають при лікуванні високими дозами вітаміну D.

Важливість вітаміну D під час аутизму підтверджується і генетичними дослідженнями. В одній з недавніх робіт повідомлялося, що батьківські та дитячі алелі рецептора вітаміну D значно корелюють із ризиком розвитку аутизму, як і аллель CYP2R1 у дітей. Цей ген кодує виробництво 25-гідроксилази, ферменту, який перетворює вітамін D на кальцидіол 25(OH)D. В одній із недавніх робіт аналізувалося, як вітамін D може впливати на ризик розвитку аутизму через його вплив на виробництво триптофану та серотоніну. Порушення серотонінергічної системи є одним із найпоширеніших спостережень у пацієнтів з аутизмом. Серотонін – це нейромедіатор, що сприяє просоціальній поведінці та оцінці емоцій. Його недостатній рівень спричиняв нейроанатомічні порушення з когнітивним дефіцитом тваринних моделей. Вітамін D, омега-3-ненасичені жирні кислоти та магній є необхідними компонентами ферментів, які беруть участь у відновленні ДНК, забезпечують здоров'я кровоносних судин та запобігають окисному стресу [4].

Індуковане сонячним світлом пошкодження ДНК вважається основною причиною генетичних змін (фотони UVB (середні хвилі ультрафіолету) відповідальні за початок синтезу вітаміну D у шкірі через поглинання UVB випромінювання 7-

дегідроголестерином), відповідальних за ураження шкіри та канцерогенез, включаючи злоякісну. Однак загально визнано, що окремі окиснені основи ДНК (наприклад, 8-оксогуанін) ефективно і швидко (3-6 год) видаляються з геному шляхом ексцизійної репарації основ (BER - base excision repair). Тим не менш, окисні агенти можуть викликати інші типи пошкоджень ДНК, включаючи об'ємні пошкодження, які блокують транскрипцію ДНК. Таким чином, ці результати також порушують питання ролі білків ексцизійної репарації нуклеотидів (NER – nucleotide excision repair) у відновленні пошкоджень ДНК, які окислюються під дією сонячного світла. Аналогічно, механізми толерантності, що включають обхід цих пошкоджень, можуть брати участь у захисті клітин від згубних наслідків сонячного світла. Ці наслідки сонячного світла очевидні у пацієнтів з XP, у яких дефект NER. Таким чином, на даний момент ми маємо справу зі складним сценарієм, в якому механізми додаткових функцій білків NER ще повинні бути повністю зрозумілі, головним чином тому, що спектр пошкоджень ДНК, що індукуються сонячним світлом, що генеруються, великий. Необхідно провести подальші дослідження, щоб визначити механістичну основу участі NER у клітинних наслідках індукованого сонячним світлом окислення основ ДНК та вирішити, чи може цей процес бути значущим фактором у розвитку раку шкіри та фотостаріння [5].

Дослідження проведене в 2019 році показало, що прийом 2000 МО на день вітаміну D знижує рівень пошкодження ДНК і цей

ефект був особливо помітним у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Зниження рівня пошкодження ДНК вітаміном D дозволяє припустити, що цей вітамін може зменшувати окисний стрес, що виникає внаслідок гіперглікемії. Також було зазначено, що прийом вітаміну D асоціювався з підвищенням рівня ліпопротеїнів високої щільності, зниженням індексу інсулінорезистентності та співвідношення тригліцеридів та ліпопротеїнів високої щільності. Більш того, результати дозволяють припустити, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу можуть отримати більше користі від прийому вітаміну D, ніж населення в цілому, оскільки він знижує не тільки показники індексу резистентності, але і рівень HbA1c (глікованого гемоглобіну) [6].

Частина добової потреби вітаміну D підтримується завдяки його утворенню в епідермісі шкіри під час перебування під сонячним світлом. Це зумовлено впливом ультрафіолетових променів на процес утворення вітаміну D₃ з провітаміну D₃ (7-дегідроксилестерину). Ефективність даного процесу безпосередньо взаємопов'язана від того, яка пора року, часу, вмісту меланіну в шкірі та інших факторів.

Крім цього, вітамін D може надходити в організм із їжею. Одним із джерел є риба. Такі представники як лосось, сардини, скумбрія, оселедець, консервованій тунець, тріска. Найбільше вітаміну D міститься у печінці перерахованих вище видів риб.

Також значний вміст відзначається у риб'ячому жирі.

Вже менше містять такі продукти, як вершкове масло, сир, яєчний жовток, ікра.

Одним із природних джерел ергокальциферолу вважають лісові гриби (для тих, хто не любить рибу). Подібно до людського організму, гриби мають здатність синтезувати ергокальциферол з ергостеролу під впливом ультрафіолетового опромінення.

Висновок: Вітамін D, як і решта вітамінів, є вкрай важливим для повноцінного функціонування та розвитку організму. Бере участь практично у всіх фізіологічних та біохімічних процесах в організмі людини. Плейотропна дія вітаміну D на тканині організму викликає значний інтерес у зв'язку з можливою роллю його метаболізму у розвитку патологічних станів та захворювань.

1. Bikle DD, Oda Y, Tu C-L, Jiang Y. Novel mechanisms for the vitamin D receptor (VDR) in the skin and in skin cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015;148:47-51.
2. Komuves L, Oda Y, Tu C-l, et al. Epidermal expression of the full-length extracellular calcium-sensing receptor is required for normal keratinocyte differentiation. *Journal of Cellular Physiology*. 2002;192(1):45-54.
3. Tu C-L, Crumrine DA, Man M-Q, et al. Ablation of the calcium-sensing receptor in keratinocytes impairs epidermal differentiation and barrier function. *Journal of Investigative Dermatology*.

2012;132(10):.

4. Oda Y, Uchida Y, Moradian S, et al. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(6):1367-1378. aini S, Boniol M, Tosti G, et al. Vitamin D and melanoma and non- melanoma skin cancer risk and prognosis: A comprehensive review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2014;50(15):.
5. Hu L, Bikle DD, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on β -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;144:237-241.