

УДК 615.356.011.5

ХИМИЯ ВИТАМИНА D: СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, АКТИВНЫЕ ФОРМЫ, МЕТАБОЛИЗМ

Зубарева Г.М., Лопина Н.П., Бордина Г.Е., Гавриленко Д.А.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

CHEMISTRY OF VITAMIN D: STRUCTURE, PROPERTIES, ACTIVE FORMS, METABOLISM

Zubareva G.M., Lopina N.P., Bordina G.E., Gavrilenko D.A.

Tver State Medical University

Резюме: В данной статье описываются структура, химические свойства, активные формы и метаболизм витаминов группы D, в частности витамина D3, а также его роль в профилактике и лечении коронавирусной инфекции

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, витамин D, витамин D3, холекальциферол, химическая структура, метаболизм, пищевые источники, химические свойства

Summary: This article describes structure, chemical properties, active forms and metabolism of vitamin D and vitamin D3 in particular, its role in prevention and treatment of COVID-19 infection.

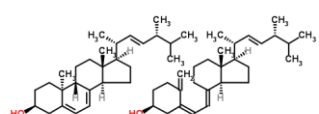
Keywords: coronavirus, COVID-19, vitamin D, vitamin D3, chemical structure, metabolism, food sources, chemical properties,

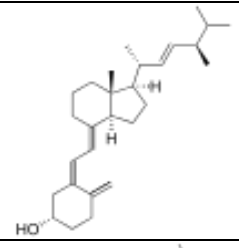
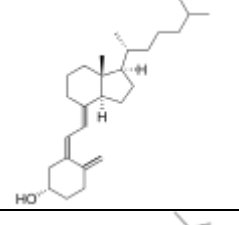
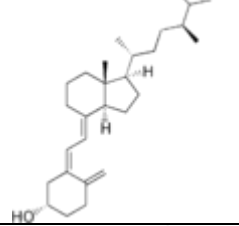
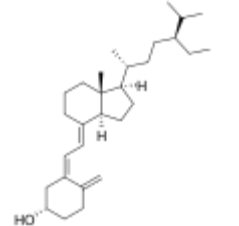
Введение: витамин D – один из множества препаратов, которые используются для лечения и профилактики коронавирусной инфекции COVID-19. На сегодняшний день имеется достаточно большой объем данных о природе и свойствах витамина D. Целью данной работы является анализ литературных и электронных источников для обобщения и систематизации информации по витаминам группы D с точки зрения химии: строению, химическим свойствам, метаболизму, использованию в медицине.

Материалы и методы: проведен анализ литературных и электронных отечественных и зарубежных источников

1.1 Витамины группы D — группа биологически активных веществ (холекальциферол, эргокальциферол, ситокальциферол, 2,2-дигидроэргокальциферол и другие). К группе витамина D относится шесть стероидов (витамины D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ и D₆)

Табл. 1. Витамины группы D

Название	Химическое название или состав	Строение
D ₁	сочетание эргокальциферола с люмистеролом 1:1	

D ₂	эргокальциферол	
D ₃	холекальциферол (колекальциферол)	
D ₄	22-дигидроэргокальциферол	
D ₅	ситокальциферол	
D ₆	сигма-кальциферол	

1.2 Физические свойства

Витамины группы D имеют вид белых или желтоватых кристаллических порошков. Они нерастворимы в воде, плохо растворимы в жирах, маслах и этиловом спирте, хорошо растворимы в ацетоне, диэтиловом эфире и петролейном эфире (смеси пентана и гексана). Хорошо поглощает ультрафиолетовое излучение при максимуме в 264нм.

1.3 Химическая структура

В химическом отношении витамины группы D относятся к классу полициклических ненасыщенных одноатомных спиртов. В основе лежит стероидное кольцо - циклопентанпергидрофенантрен.

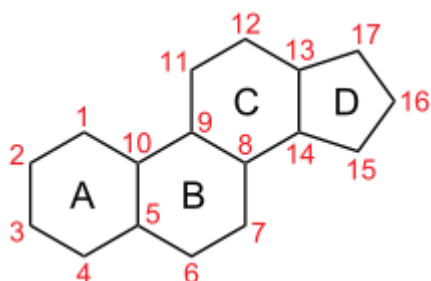


Рис. 1. Циклопентанпергидрофенантрен

Активными формами из всей группы являются витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Химически эргокальциферол отличается от холекальциферола наличием в молекуле двойной связи между C₂₂ и C₂₃ и метильной группой при C₂₄ [1].

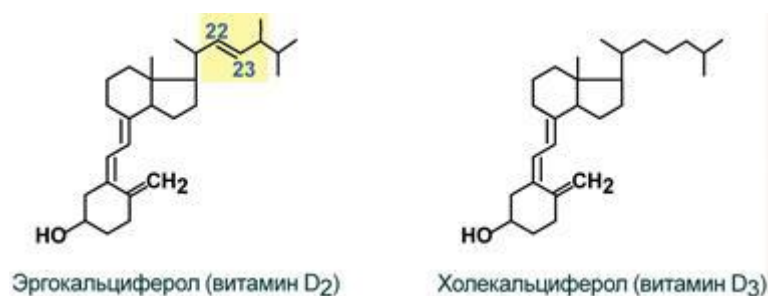


Рис. 2. Эргокальциферол и холекальциферол

2. Синтез

Витамин D₃ образуется в эпидермисе при ультрафиолетовом облучении (длина волны 290-315 нм) из 7-дегидрохолестерола с последующей активацией в печени и почках. Активность процесса находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной — от степени пигментации кожи [2].

Трансформация 7-дигидрохолестерола в витамин D₃ происходит в 2 этапа:

- 1) Под действием ультрафиолета в 7-дигидрохолестероле происходит шестиэлектронная конротаторная электроциклическая реакция с раскрытием цикла В между атомами C₉ и C₁₀. В результате образуется интермедиат - провитамин D₃, по своей химической структуре относящийся к классу секостероидов:

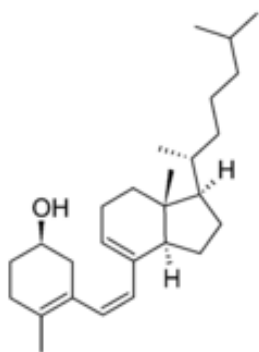


Рис. 3. Провитамин D₃

- 2) Провитамин D₃ самопроизвольно изомеризуется в эргокальциферол в ходе антарациальной сигматропной миграции

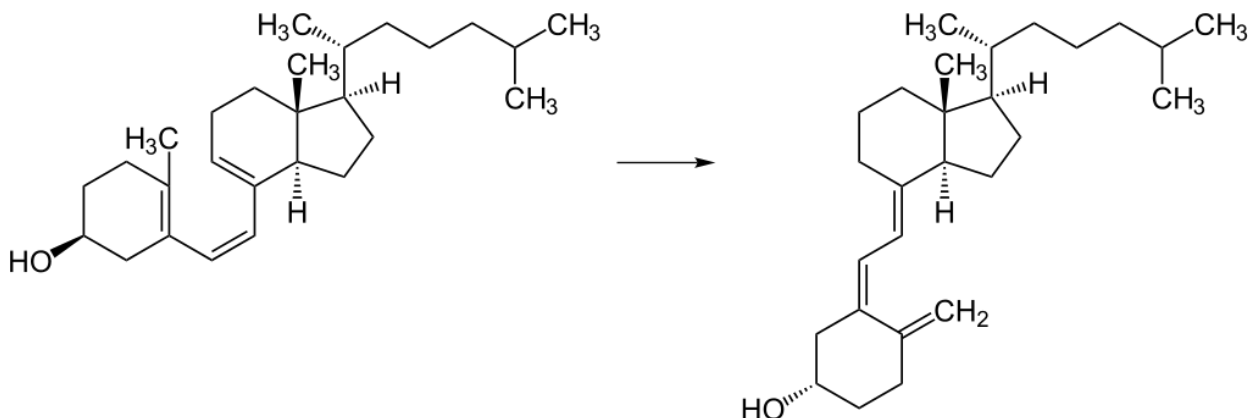


Рис. 4. Реакция превращения провитамина D₃ в эргокальциферол

При комнатной температуре процесс изомеризации занимает примерно 12 дней (в органических растворителях) и примерно 30 часов (в коже)

3. Химические свойства и метаболизм

Витамин D₃ (холекальциферол) переносится из кожи в печень, где он гидроксилируется в 25-ом положении с помощью фермента витамин D 25-гидроксилазы, превращаясь в 25-гидроксихолекальциферол (кальцифедиол, или 25(OH)D).

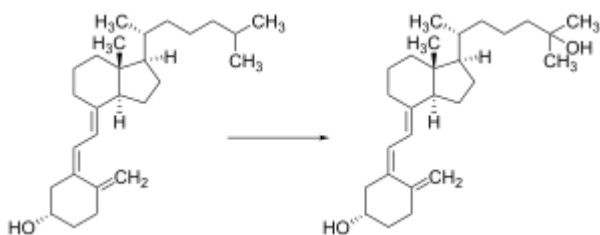


Рис. 5. Превращение холекальциферола в кальцифедиол

После этого продукт реакции высвобождается в плазму крови, где связывается с витамин D-связывающим белком. Этот белок переносит кальцифедиол в почки, где он гидроксилируется в 1- α положении с образованием 1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриола, или 1,25(OH)₂D). Эта реакция проходит с участием фермента 25-гидроксивитамин D₃ 1- α -гидроксилазы.

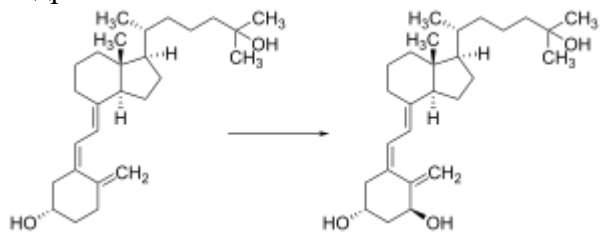


Рис. 6. Превращение кальцифедиола в кальцитриол

Затем кальцитриол высвобождается в плазму крови, где связывается с витамин D-связывающим белком и распределяется по целевым органам (кишечник, почки и кости).

После выполнения своих функций молекулы кальцифедиола и кальцитриола инактивируются ферментом витамин D₃ 24-гидроксилазой с образованием секальциферола и кальцитетрола соответственно. [3]

4. Биологическая роль

Витамин D выполняет свои функции путем связывания с рецептором витамина D, который находится в клеточном ядре. Связывание кальцитриола с рецептором повышает активность генов, ответственных за синтез транспортных белков, а также пролиферацию и дифференциацию клеток. Таким образом, кальциферолы работают одновременно и как витамины, и как гормоны.

Витамин D стимулирует биосинтез кальций - транспортного белка (Ca²⁺ - транспортного белка), которые в свою очередь стимулирует всасывание кальция, то есть транспорт кальция (Ca²⁺) через апикальную мембрану (обращенную к просвету кишечника) в клетку (энтероцит - клетки тонкого отдела кишечника 12-перстной кишки). Таким образом витамин D₃ стимулирует всасывание Ca²⁺ в тонком отделе кишечника.

Витамин D стимулирует отложение Ca и P в костной ткани. Регулирует соотношение Ca/P в сыворотке крови, которое к норме оставляет 2/1. Эта регуляция осуществляется при участии гормонов паращитовидной железы.

Витамин D стимулирует обратное всасывание (реабсорбцию) фосфора из первичной мочи в кровь и этим сохраняет P в организме, **мобилизацию** ионов Ca²⁺ из костной ткани, так как способствует дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты, разрушению костного матрикса, снижению синтеза коллагена I типа остеобластами

Кроме этого, как показано в последнее десятилетие, витамин D, влияя на работу около 200 генов, участвует в **пролиферации** и **дифференцировке** клеток всех органов и тканей, в том числе клеток крови и иммунокомпетентных клеток. Витамин D регулирует **иммуногенез** и реакции **иммунитета**, стимулирует выработку эндогенных антимикробных пептидов в эпителии и фагоцитах, лимитирует воспалительные процессы путем регуляции выработки цитокинов.

Из всех форм витамина D кальцитриол является наиболее активным природным лигандом для рецепторов витамина D, которые отвечают за большинство его физиологических эффектов.

5. Источники витамина D

Таб. 2. Источники витаминов группы D

Источник	Содержание витамина D ₃ (МЕ/г)
Приготовленный яичный желток	0,7
Говяжья печень	0,5
Рыбий жир	100
Лосось	5,2
Макрель	4,6
Тунец консервированный	2,7
Сардины консервированные	1,9
Шампиньоны (D ₂ + D ₃), подвергнутые УФ облучению	От 4,46 до 12,8 в зависимости от сорта

В настоящее время некоторые страны (к примеру, США, Канада) практикуют обогащение продуктов питания витаминами, в т.ч. и D₃. Чаще всего это молоко (до 60 МЕ/100 мл), хлопья для завтрака (80 МЕ/100 г), маргарин (530 МЕ/100 г).

б. Рекомендованные нормы приема

Разные страны высказывают различные рекомендации о суточной норме приема витамина D₃. В основном это касается возрастных границ, но в целом взгляды ученых и врачей из разных стран сходятся.

Для детей до 1 года – 400 МЕ в день

Для детей от 1 до 9 лет – 600 МЕ (США) и 400 МЕ (Британия) в день

Для детей от 9 и взрослым до 71 года – 600 МЕ в день

Для людей старше 71 года – 800 МЕ в день

Также установлен верхний предел для ежедневного приема витамина D₃, т.к. при длительном приеме в больших дозах он может вызвать нежелательные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, диарея, раздражительность, потеря веса, депрессия, полиурия, слабость, бессонница. Максимальным рекомендуемым уровнем приема для взрослых людей является 4000 МЕ/день [5]. Это связано с тем, что организм человека при поступлении витамина D₃ до 4000 МЕ/сутки суммарно (пища+образование из 7-дигидрохолестерола+прием препаратов) способен инактивировать избыток холекальциферола, причем, в соответствии с принципом Ле Шателье, чем больше витамина D₃ поступает, тем больше неактивных продуктов образуется. Однако при превышении суточной дозы в 4000 МЕ ферментная система не может компенсировать повышение концентрации витамина D₃, что приводит к постепенному развитию нежелательных реакций.

7. Роль витамина D в лечении коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19

На данный момент достоверно неизвестно, какую роль играет витамин D при лечении инфекционных заболеваний. В основном ученые полагаются на данные о том, что прием высоких (от 2000 МЕ) доз витамина D₃ приводит к улучшению пролиферации

иммунокомпетентных клеток и, как следствие, усилению иммунного ответа. На данный момент проводится множество клинических исследований, которые по завершению либо подтвердят необходимость приема витамина D₃ для ускорения выздоровления и снижения риска осложнений, либо опровергнут эту точку зрения. Основная проблема, с которой сталкиваются исследователи и врачи – это повышение уровня кальция в крови при приеме слишком высоких (больше 4000 МЕ) доз, что может приводит к повышению свертываемости крови (чревато образованием тромбов) и отложению солей кальция в почках.

Вывод: Витамины группы D, несомненно, играют большую роль в жизнедеятельности человека, однако процесс его метаболизма, механизм воздействия на биохимические процессы и применение в медицине нуждаются в дальнейшем тщательном исследовании.

Литература

1. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
2. Patrick Zemb, Peter Bergman, Carlos A Camargo Jr, Etienne Cavalier, Catherine Cormier: Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic 2020. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.05.006
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Гришина Т.Р., Томилова И.К. МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D: РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ВИТАМИН-D-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 4. С. 9-18
4. Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Richard L Hooper, Lauren Greenberg, John F Aloia: Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data, 2017. DOI: 10.1136/bmj.i6583
5. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Хазова Е.Л. БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА D. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИНА D // В книге: Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Хазова Е.Л., Беляева Е.Н., Новикова Т.В., Попова П.В., Гуркина Е.Ю., Петрова Н.В., Леонова И.А., Никитина И.Л., Тодиева А.М., Буданова М.В., Васильева Е.Ю., Соболева Е.Л., Кузнецова Л.В. Руководство. Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Санкт-Петербург, 2017. С. 136-151.