

В.Г. Тушинская, В.В. Мартысюк
**АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КАЛЬЦИЯ, ВИТАМИНОВ D
И K – ОБОСНОВАНИЯ ИХ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, проф. И.В. Романовский
Кафедра биоорганической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

V.G. Tushynskaya, V.V. Martysiuk
**ANALYSIS OF THE METABOLIC EFFECTS OF CALCIUM, VITAMINS D
AND K – REASONS FOR THEIR COMBINED USE FOR THE PREVENTION
OF OSTEOPOROSIS**

Tutor: professor I.V. Romanovski
Department of Bioorganic Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. До последних двух десятилетий роль и витаминов группы K и группы D связывалась в основном только с процессами свертывания крови. В настоящее время показано множество новых функций, которые недавно были обнаружены: зависимыми от витамина K Gla-белками, участвующими в метаболизме клеток костной ткани, ингибировании кальцификации сосудов, межклеточной сигнализации, энергетическом гомеостазе и др..

Ключевые слова: витамин K, витамин D, остеокальцин, остеопороз.

Resume. Until the last two decades, the role of both group K and group D vitamins was mainly associated only with blood clotting processes. Currently, many new functions have been shown that have recently been discovered: vitamin K-dependent Gla proteins involved in the metabolism of bone tissue cells, inhibition of vascular calcification, intercellular signaling, energy homeostasis, etc..

Keywords: vitamin K, vitamin D, osteocalcin, osteoporosis.

Актуальность. Актуальной медицинской проблемой пожилого возраста является остеопороз и его последствия, что обусловлено снижением двигательной активности, в том числе и обусловленное Ковид-19 – пандемией, карантинными ограничениями, недостаточной инсоляцией, а также употреблением обезжиренных продуктов и дефицитом жирорастворимых витаминов. Профилактика развития остеопороза и предупреждение инвалидизации, вызванной его последствиями, является и важной социальной проблемой.

Цель: проанализировать новые данные литературы о метаболической роли витаминов групп K и D3 в физиологических процессах, а также оценить потенциальную возможность их совместного применения с препаратами кальция для профилактики остеопороза.

Задачи:

1. Рассмотреть строение и роль витаминов групп K и D, участвующих в метаболизме кальция в организме человека.
2. Обосновать возможность и необходимость совместного применения витаминов K и D наряду с другими биоактивными веществами для профилактики остеопороза и других нарушений кальциевого метаболизма.

Материал и методы. Контент-анализ научных данных, статей и публикаций, о метаболических эффектах и механизмах влияния витаминов групп Д и К на кальциевый метаболизм для формирования комплексного представления об их сочетанном действии и использовании для профилактики остеопороза.

Результаты и их обсуждение. Важнейшую роль в метаболизме живых организмов играет макроэлемент кальций (Ca^{2+}), выполняя как регуляторную, так и структурную функции. Ионы кальция участвуют в процессах свертывания крови, выполняют функцию одного из универсальных вторичных посредников и регулируют самые разнообразные внутриклеточные процессы — мышечную деятельность, экзоцитоз, а также секрецию гормонов и нейромедиаторов.

Концентрация кальция в крови человека из-за её значимости для большого числа жизненно важных процессов точно регулируется и при правильном питании, и при достаточном потреблении молочных продуктов, и дефицит витамина D не возникает. Длительный дефицит кальция и/или витамина D в диете приводит к увеличению риска у взрослых остеопороза, а в детском возрасте вызывает рахит.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в изучении метаболизма витаминов группы D в организме, механизмов и путей реализации их биологических эффектов. Ключевую роль в организме человека играют: витамин D₂ — эргокальциферол и витамин D₃ — холекальциферол.

Витамин D₂ — эргокальциферол образуется в клетках растений из эргостерола. Основные источники эргокальциферола — рыба, молоко, а также хлеб и грибы. Витамин D₂, поступающий в организм с пищей, всасывается в тонком кишечнике, обязательно в присутствии желчи. Витамин D₃ — холекальциферол образуется в мальпигиевом и базальном слое эпидермиса кожи из 7-дегидрохолестерола (провитамин D) в результате неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света, с длиной волны 290-315 нм, реакции фотолиза.

Роль метаболитов витамина D не ограничивается лишь регуляцией уровня кальция. Биологические функции витамина D₃ в организме многообразны и включают как геномные так и негеномные эффекты [1].

Тканевые рецепторы витамина D в ядрах более чем 40 тканей-мишеней регулируют транскрипцию генов (геномный механизм) наряду с внегеномными реакциями, которые реализуются путем взаимодействия тканевых рецепторов с поверхностными мембранами ряда клеток (иммунных, кишечных, клеток крови, опухолей, мозга и др.) и создают быстрый синтез активных регуляторов метаболизма. Основными витамин-D-зависимыми регуляторами гомеостаза кальция являются ионный канал TRPV6, кальбиндин, остеокальцин и остеопонтин. TRPV6 отвечает за адсорбцию кальция в ворсинчатом эпителии кишечника; кальбиндин транспортирует кальций через энтероциты к базолатеральной стороне энтероцита, где кальций секретируется в кровяное русло посредством кальциевых насосов. Остеокальцин и остеопонтин способствуют закреплению остеоцитов на поверхности кости и необходимы для направления потоков кальция в кальциевое депо костной ткани.

Снижение рецепции к витамину в тканях, т.е. резистентность к гормону, может наблюдаться и при нормальном содержании и продукции его метаболитов в организме (50-125 нмоль/л). Дефицит витамина D определяется как концентрация

витамина D в крови менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л), недостаточность — при концентрации от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л). Данные уровни применимы как ко взрослым, так и к детям.

Недостаток витамина D3 отрицательно сказывается на обмене кальция и фосфора, поэтому основными проявлениями дефицита витамина D у детей являются рахит, в то время как остеомаляция (размягчение костей) и остеопороз (разряжение костной ткани) чаще проявляются у пожилых.. Следует отметить, что у лиц пожилого возраста по мере развития остеопороза отмечается параллельное усиление проявлений кальцификации сосудов и другие виды патологической компартментализации кальция [2].

Известно, что, поступив в кровь, кальций должен попасть по своему назначению – в костную, мышечную и другие ткани, а не циркулировать бесконечно в слишком большом количестве в кровяном русле. Но самостоятельно кальций сделать этого не может. Ему нужен переносчик, им является витамин K-зависимый белок. Именно он доставляет кальций в костную ткань и органы –мышцы, сердце, мозг.

Витамин K – это жирорастворимый витамин, который кроме гемостатической играет значимую роль в обмене веществ в костной и соединительной тканях. Начнем с того, что витамин K состоит из смеси нескольких схожих веществ, главные из которых – K1(филлохинон) и K2 (менахинон) [1]. Витамин K участвует в синтезе 16 белков. Эти белки подвергаются карбоксилированию при участии соответствующего фермента (витамин K – кофактор этого фермента), и только после этого белок связывает кальций. Предполагается, что форма витамина K2 имеет большее сродство к этим белкам по сравнению с формой витамина K1 , чем и объясняется его большая эффективность. Суточная потребность в витамине K2 составляет 250-300 мкг. Более высокие дозы в эксперименте на животных не вызывали нежелательных побочных эффектов.

Вышеизложенное позволяют считать, что оба витамина и D3 и K2 взаимодополняюще влияют на метаболизм кальция и состояние костной ткани и ее функционирование. Для эффективного усвоения кальция необходим жирорастворимый витамин D. Без него, а также без жирных кислот кальций не сможет преодолеть барьер между желудочно-кишечным трактом и кровью. Витамин D3 усиливает всасывание кальция в тонком кишечнике путем индукции синтеза энтероцитами кальций связывающего протеина, а также повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Этим белком является остеокальцин (Gla-белок), посттрансляционное карбоксилирование которого по остаткам глутаминовой кислоты обеспечивается с участием витамина K2, являющегося коферментом гамма-глутамилкарбоксилазы [3] .

Костная ткань представляет собой динамическую систему, в которой постоянно идут процессы ремоделирования, связанные как с резорбцией старой костной ткани, обусловленную остеокластами, так и синтезом новой, обеспечиваемый остеобластами. Стимуляция и моделиция этих процессов обеспечивается регулярной физической нагрузкой (в зависимости от возраста) физической нагрузкой.

Остеокальцин является неколлагеновым белком внеклеточного матрикса костной ткани и синтезируется преимущественно остеобластами. Он карбоксилирован по 17,21 и 24 остаткам глутаминовой кислоты и может связывать 3 иона кальция на молекулу и притягивать их в структуру гидроксиапатита – основной минеральной составляющей костной ткани, обеспечивая ее прочность. Кроме того, витамин К2 участвует в регуляции популяции остеокластов, поддерживая их запрограммированную гибель, предотвращая избыточную резорбцию костной ткани [4].

Соотношение между количеством этих клеток и их активностью приводит к нормальному восстановлению и функционированию костной ткани. Регуляция этих процессов осуществляется как на геномном уровне, так и обеспечивается в немалой степени и нормальной, физиологической концентрацией взаимодополняющих друг друга витаминов Д3, К2 и уровнем кальция.

Вызывает определенное опасение, что чрезмерное поступление в организм витамина Д3 и кальция может способствовать кальцификации артерий, однако витамин К2 этот риск существенно снижает, минимизируя негативные последствия – отложение кальция в сосудах, внутренних органах и мягких тканях. Это обусловлено другим значимым витамин К2-зависимым Gla-белком. Им является матриксный белок Gla (MGP), который вырабатывается хондроцитами и клетками гладких мышц сосудов и предотвращает отложение кальция в сосудах [5]. Эта недокарбоксилированная форма данного белка поступает в кровоток и играет ключевую роль в ингибировании роста кристаллов кальция в мягких тканях [3]. Предполагается, что супрессивное действие MGP происходит на уровне транскрипции генов прокальцификации, подавления остеохондрогенной дифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток, а также осуществляется посредством прямого торможения роста кристаллов кальция [1]. Таким образом, витамин К 2, стимулируя синтез MGP, может выступать фактором ангиопротекции, что может служить гарантией защиты стенок сосудов от избыточной патологической минерализации.

Выводы:

1. Взаимное влияние витаминов К и Д выражается в синергизме их действия на поступление и метаболизм кальция в организме и ремоделирование костной ткани.
2. Совместное применение витаминов Д3, К2 и препаратов кальция в сочетании с повышенной физической нагрузкой может использоваться для профилактики остеопороза.
3. Прием витамина К2 в сочетании с витамином Д3 и препаратами кальция в физиологических дозах может служить и профилактической мерой избыточной кальцификации сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Мальцев, С. В., Метаболизм витамина Д и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев // Казанская государственная медицинская академия. – 2014. – № 9 (85). – С. 12-18.
2. Генетический полиморфизм рецептора витамина Д определяет его метаболизм и эффективность / О. А. Яковлева, О. М. Николова, И. А. Дорошкевич, Н. В. Щербенюк и др. //

Винницкий государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – 2017. – № 2. – С. 73-78.

3. Костюченко, Л. А., Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин д и витамин к (обзор литературы) / Л. А. Костюченко // Алтайский государственный медицинский университет. – 2018. – № 3 (11). – С. 33-40.

4. Физиологическая потребность и дозы витамина Д для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы / В. М. Коденцова, О. И. Мендель, С. А. Хотимченко и др. // ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». – 2017. – № 2. – С. 47-62.

5. Лесняк, О. М., Диагностика, лечение и профилактика остеопороза в общей врачебной медицинской практике. Клинические рекомендации / О. М. Лесняк // Уральский государственный медицинский университет. – 2014. – № 3. – С. 4-18.