



ПОВОРОЗНЮК В.В.¹

МАЗУР І.П.²

НОВОШИЦЬКИЙ В.Є.²

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова» НАМН України, м. Київ

²НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра стоматології, м. Київ

ВІТАМІН D ТА ЗАХВОРЮВАННЯ ПАРОДОНТА

Резюме. Метаболіти вітаміну D є необхідними речовинами для організму людини, вони виконують важливі функції. Дефіцит вітаміну D зумовлює розвиток багатьох соматичних захворювань, а також хвороб тканин пародонта. Плейотропна дія вітаміну D на тканини пародонта включає вплив на пародонтопатогени, регуляцію імунної відповіді та метаболізму кісткової системи.

Ключові слова: вітамін D, пародонтит, пародонтопатогени, кісткова тканина, альвеолярний відросток, імунна система.

Вітаміни є незамінними для організму людини органічними сполуками, що відзначаються високою біологічною активністю. Посилена увага науковців усього світу спрямована на вивчення біологічних ефектів вітаміну D. Це зумовлено тим, що впродовж останніх років було поглиблено вивчено його метаболізм, функції та вплив на організм людини. Завдяки специфічним метаболічним процесам в організмі людини вітамін D перетворюється у високоактивну гормональну форму. Рецептори до вітаміну D ідентифіковані в клітинах шкіри, серця, легенів, головного мозку, скелетних м'язів, товстого кишечника, шлунка, плаценти, у молочній залозі, підшлунковій та ендокринних залозах, яснах та кістковій тканині альвеолярного відростка [1]. Також рецептори вітаміну D є на активованих CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитах, В-лімфоцитах, нейтрофілах, макрофагах (МФ), дендритних клітинах (ДК) [2].

Надходження та метаболізм вітаміну D в організмі людини

Вітамін D в організм людини надходить трьома шляхами. Перший шлях, фотобіологічний, являє собою утворення вітаміну D у шкірі під дією сонячного випромінювання. Спочатку із 7-дегідрохолестерину утворюється превітамін D₃, а потім, внаслідок нагрівання, він перетворюється на вітамін D₃. Другим шляхом надходження вітаміну D в організм людини є харчовий. Цим шляхом вітамін D в організм людини потрапляє з продуктами харчування. До продуктів, що містять вітамін D, належать жирні види риб (лосось, скумбрія, сом, тунець, сардини), ячний жовток, теляча печінка, риб'ячий жир, ікра, маргарин та гриби. Третім шляхом надходження є медикамен-

тозний — потрапляння вітаміну D при вживанні біологічних добавок та медичних препаратів.

Після надходження вітаміну D в організм людини він потрапляє в кров та з'єднується з вітаміном D-зв'язуючими білками. Після цього він потрапляє в печінку, де відбувається його перше гідроксилювання за допомогою ферменту вітамін D-25-гідроксилази. Внаслідок цього утворюється 25-гідроксिवітамін-D₃ (25(OH)D₃), або кальцидіол. Гормонально активна форма вітаміну D, 1α,25-дигідроксивітамін-D₃ (1,25(OH)₂D₃), або кальцитріол, утворюється переважно в нирках за допомогою ферменту вітаміну D — 1α-гідроксилази.

Активні метаболіти вітаміну D впливають на спеціальні рецептори, що називаються рецепторами вітаміну D (РВД). Дані рецептори знаходяться в більше ніж 30 тканинах організму людини. 1,25(OH)₂D₃ діє як геномним шляхом — через ядерні РВД, так і негеномним — через мембранні РВД (більш швидкий шлях).

Вплив активних метаболітів вітаміну D відбувається на всі органи та системи. У кишечнику вітамін D збільшує абсорбцію кальцію та фосфатів. 1,25(OH)₂D₃ стимулює надходження кальцію через мембрану щіткової облямівки в клітину, транспорт кальцію через клітину та видалення кальцію з клітини в базолатеральній мембрані. Транспорт кальцію через клітину регулюється кальційзв'язуючими білками — кальбіндінами. Вітамін D сприяє утворенню цих білків. У нирках він збільшує реабсорбцію кальцію та фосфо-

© Поворознюк В.В., Мазур І.П., Новошицький В.Є., 2013

© «Боль. Суставы. Позвоночник», 2013

© Заславський А.Ю., 2013

ру й зменшує секрецію реніну. У паразитоподібних залозах він зменшує синтез та секрецію паратгормону. Велику роль вітамін D відіграє в кістковій системі. Він збільшує кісткову кальцифікацію, створює оптимальні умови для мінералізації кісток і є необхідним для розвитку та підтримки мінералізованого скелету. Кінцева диференціація гіпертрофованих хондроцитів і подальша кальцифікація матриці помітно порушуються при дефіциті вітаміну D, що призводить до спаявання кінців довгих трубчастих кісток та появи рахітичних гірлянд в ділянці реберно-хрящових з'єднань ребер, класичних ознак рахіту. Не менш важливу роль вітамін D відіграє у функціонуванні імунної системи. Він стимулює вроджений імунітет, сприяє диференціації моноцитів у макрофаги, пригнічує антигенпрезентуючу функцію, збільшує експресію протизапальних цитокінів та зменшує утворення прозапальних цитокінів, таких як $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12. Активні метаболіти вітаміну D також виконують ряд функцій в інших органах та системах організму (рис. 1).

Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D із соматичними захворюваннями та захворюваннями тканин пародонта

При недостатньому надходженні вітаміну D в організм або порушенні його метаболізму створюються умови, що сприяють виникненню загальносоматичних захворювань,

таких як цукровий діабет обох типів, захворювання серцево-судинної системи, розсіяний склероз, псоріаз [3–8] та багато інших.

Також дефіцит вітаміну D може призвести до виникнення захворювань тканин пародонта. Т. Dietrich із співавт. (2004), вивчаючи співвідношення між рівнем концентрації $25(OH)D_3$ в плазмі крові та втратою епітеліального прикріплення, показали, що існує зворотній зв'язок між концентрацією $25(OH)D_3$ та захворюванням тканин пародонта в жінок та чоловіків віком старше 50 років (чим більша концентрація $25(OH)D_3$, тим менша спостерігається втрата епітеліального прикріплення) [9]. Інші автори у своєму дослідженні показали, що в групі людей, які приймали препарати кальцію та вітаміну D, втрата зубів відбувається в вірогідно меншій кількості порівняно з групою людей, які не приймали дані препарати [10]. Також багато вчених вивчали взаємозв'язок між видами генотипу та поліморфізмом рецепторів вітаміну D (РВД) та генералізованим пародонтитом. Так, К. S. Park із співавт. (2006) у своїх дослідженнях показали, що генотип 27823*С/*С стартового кодону РВД може бути пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку агресивного перебігу генералізованого пародонтиту [11]. Інші автори дійшли висновку, що поліморфізм *ApaI* гена РВД пов'язаний із втратою альвеолярного відростка, клінічного прикріплення та зубів у літніх чоло-

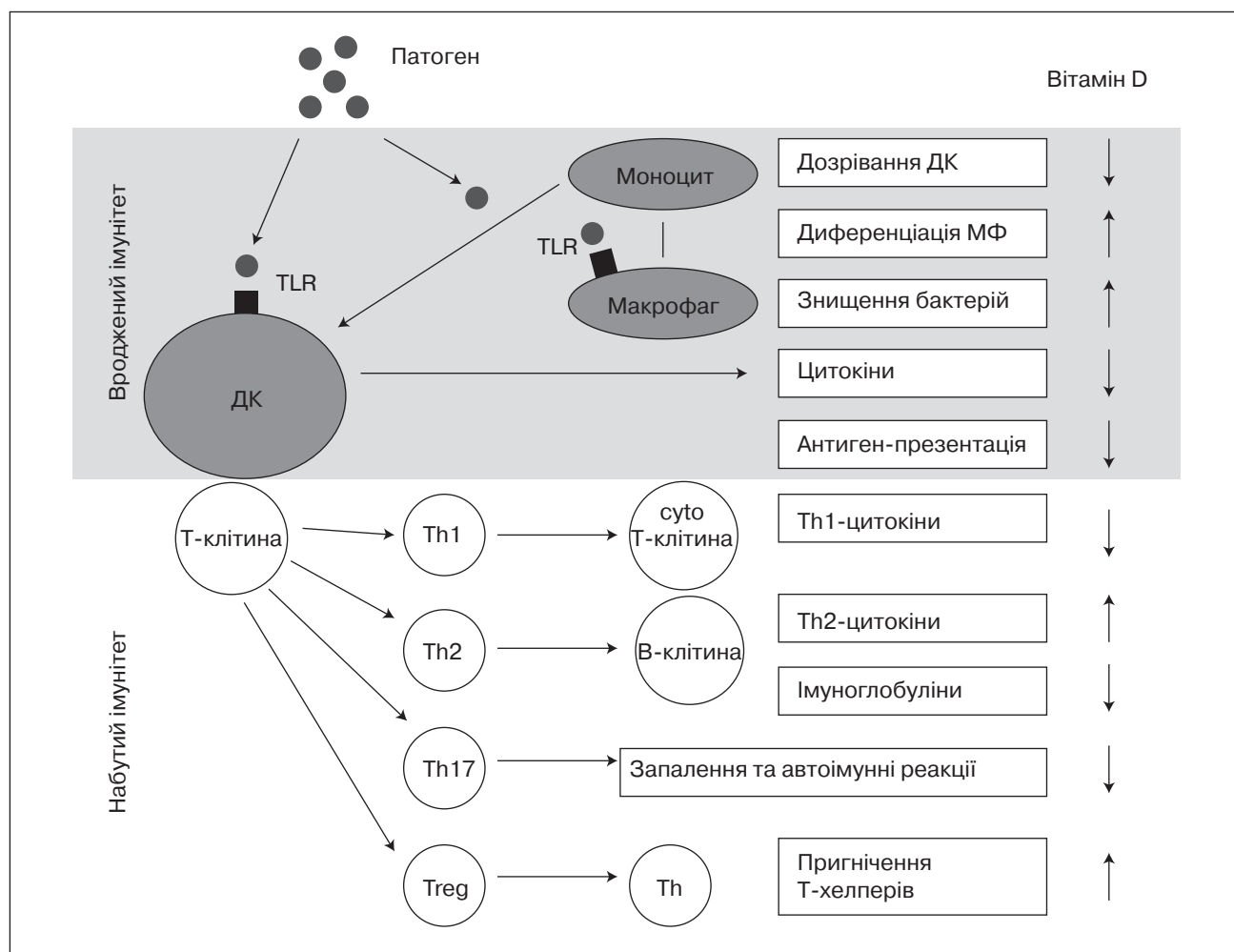


Рисунок 1. Вплив вітаміну D на імунну систему (адаптовано за М. Hewison, 2010)

віків. Вірогідно вищими ці показники були в пацієнтів із AATT і AATt генотипами [12].

Вплив метаболітів вітаміну D на захворювання тканин пародонта

Модель розвитку захворювань тканин пародонта виглядає таким чином: взаємодія пародонтопатогенів із тканинами пародонта зумовлює розвиток імунної відповіді організму та порушення в сполучній тканині й кістково-метаболізмі. Патогенетичні зміни в тканинах пародонту (запальні та імунологічні процеси) спричиняють клінічні прояви генералізованого пародонтиту. Метаболіти вітаміну D впливають на кожен етап виникнення генералізованого пародонтиту, а саме: на пародонтопатогени, запальну реакцію організму та на кістковий метаболізм.

Вплив метаболітів вітаміну D на пародонтопатогени

Захворювання тканин пародонту викликають специфічні грамнегативні анаеробні бактерії — пародонтопатогени. Вони впливають на тканини пародонту, викликаючи запалення. У ротовій порожнині містяться антимікробні білки, такі як α -дефензини (HNP1–4), β -дефензини (hBD1–3), кателіцидин та інші [13]. Рівень утворення β -дефензину hBD2 та кателіцидину залежить від рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ [14]. Ці антимікробні пептиди негативно впливають на патогенні мікроорганізми, включаючи пародонтопатогени [13, 15]. Низький рівень вітаміну D пригнічує їх утворення та спричинює поглиблення тяжкості перебігу генералізованого пародонтиту (рис. 2а).

Вплив метаболітів вітаміну D на імунну систему та запальні процеси

Серед форм імунної відповіді можна виділити вроджену та набуту реакції. Вроджений імунітет є першою лінією імунологічного захисту організму. Toll-подібні рецептори (toll-like receptors — TLRs), відомі під загальною назвою «паттерн-розпізнавальні рецептори» (pattern-recognition receptors — PRRs), належать до системи вродженого імунітету, вони можуть виявляти різні мікробні структури, зокрема на структури пародонтопатогенів, та реагувати на них. Недавні дослідження показали істотну роль цих рецепторів у підтриманні пародонту в здоровому стані, а також у патогенезі пародонтиту [16]. Існує 10 типів TLRs. TLRs типу 1, 2, 4, 5 і 6 розпізнають позаклітинні мікробні структури, що експресуються на поверхні клітин, а TLRs типу 3, 7, 8 та 9 виявляють вірусні або бактеріальні нуклеїнові кислоти, що експресуються внутрішньоклітинно.

Дослідженнями встановлено, що, поряд з імунними клітинами, TLRs також наявні в тканинах пародонту [17–20]. Ясна постійно підлягають впливу мікроорганізмів, що наявні в біоплівці. TLR-сигналізація відіграє важливу роль у вродженій імунній відповіді та в забезпеченні здоров'я пародонту. Хронічна мікробна стимуляція TLR зумовлює посилену продукцію прозапальних цитокінів та призводить до втрати клінічного прикріплення ясен, прогресування генералізованого пародонтиту [16]. Вітамін D знижує активність TLRs, зменшуючи їх негативний вплив на тканини пародонту (рис. 2б).

На набутий імунітет вітамін D впливає шляхом пригнічення Т-хелперів 1, що забезпечують клітинну імунну відповідь [21], та збільшення продукції Т-хелперів 2 клітин, що пов'язані з гуморальним імунітетом [22]. Внаслідок цього зменшується утворення прозапальних цитокінів і збільшується утворення протизапальних цитокінів. Також вітамін D зменшує перетворення В-клітин на плазматичні клітини, зменшуючи продукцію імуноглобулінів (рис. 2в).

Вплив метаболітів вітаміну D на кісткову систему

Вітамін D відіграє важливу роль у кальцієвому обміні. По-перше, вітамін D сприяє покращенню всмоктування кальцію в кишечнику, по-друге, він збільшує реабсорбцію кальцію в нирках, і по-третє, збільшує мінералізацію кісток. Основними кальційрегулюючими гормонами в організмі людини є паратгормон, кальцитонін та кальцитріол. Паратгормон (ПТГ) сприяє вивільненню кальцію із кісток, а також збільшує утворення 1α -гідроксилази. Вітамін D зменшує виділення ПТГ як прямим, так і опосередкованим чином. Вітамін D запобігає резорбції альвеолярного відростка. Остеокласти — клітини, що відповідають за резорбцію кістки — утворюються зі своїх попередників. Це перетворення відбувається за допомогою RANKL (ліганд рецептора активатора ядерного фактора κB) та в присутності макрофагального колонієстимулюючого фактора [23]. Це утворення стимулюється Т-хелперами 1 та Т-хелперами 17, а також цитокінами, до яких належать IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17. Блокується це перетворення Т-хелперами 2 та цитокінами IL-4 і IL-10. Як зазначалось вище, вітамін D пригнічує активність Т-хелперів 1 та Т-хелперів 17, зменшує виділення прозапальних цитокінів і збільшує функцію Т-хелперів 2, тим самим запобігаючи руйнуванню альвеолярного відростка (рис. 2г).

Питання взаємозв'язку хвороб тканин пародонта з остеопенією та остеопорозом вивчається протягом останніх 20 років. S. Jabbar із співавт. (2011) показали, що захворювання пародонта частіше зустрічається в жінок з

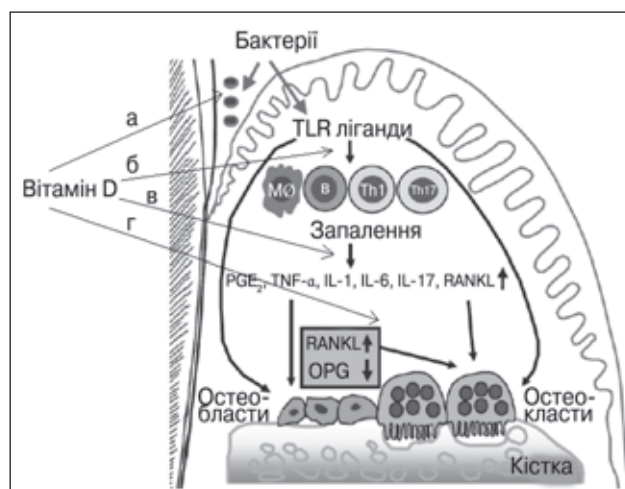


Рисунок 2. Роль вітаміну D у патогенезі генералізованого пародонтиту (адаптовано за Hootank Horshidi Department of Periodontics Shiraz University of Medical Sciences)

остеопорозом і вони пов'язані з низьким рівнем вітаміну D і більш високими концентраціями RANKL і OPG [24]. M. Tezal із співавт. (2000) проводили дослідження щодо визначення зв'язку між мінеральною щільністю кісток, резорбцією альвеолярного відростка й втратою рівня клінічного прикріплення. Результатами досліджень доведено сильний кореляційний зв'язок між мінеральною щільністю кісткової тканини та ступенем резорбції альвеолярного відростка [25]. Порушення мінерального обміну в патогенезі хвороб пародонту досліджувалось у роботах В.В. Поворознюка, І.П. Мазур (2006). Інші дослідження продемонстрували, що використання препаратів кальцію (не менше 1000 мг/день) та препаратів вітаміну D (не менше 400 МО/день) сприяє сповільненню втрати висоти альвеолярного відростка, стабілізації метаболічних процесів у хворих на генералізований пародонтит [26]. M.N. Garcia із співавт. (2011) вивчали вплив препаратів кальцію та вітаміну D на перебіг пародонтиту та ді-

йшли висновку, що вітамін D може позитивно вплинути на стан здоров'я пародонта [27].

Висновки

1. Вітамін D регулює обмін кальцію та фосфатів, підтримуючи необхідний їх рівень у крові, впливає на органи та тканини організму людини, забезпечує їх нормальне функціонування та попереджує розвиток багатьох захворювань.

2. Результатами досліджень виявлено взаємозв'язок між рівнем метаболітів вітаміну D та захворюваннями тканин пародонта.

3. Вітамін D впливає на всі ланки патогенезу генералізованого пародонтиту, а саме на пародонтопатогени, імунну та кісткову системи.

4. Використання в комплексному лікуванні та профілактиці вітаміну D сприяє зменшенню резорбції альвеолярного відростка та патологічних процесів у тканинах пародонта.

Список літератури

1. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 12. — С. 17-23.
2. Stein S.H., Tipton D.A. Vitamin D and its impact on oral health — an update // J. Tenn. Dent. Assoc. — 2011. — 91(2). — P. 30-33.
3. Shapses S.A., Manson J.E. Vitamin D and prevention of cardiovascular disease and diabetes: why the evidence falls short // JAMA. — 2011. — 305(24). — P. 2565-2566.
4. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // JAMA. — 2006. — 296(23). — P. 2832-2838.
5. Kim S.K., Park S., Lee E.S. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level // J. Korean Med. Sci. — 2010. — 25(10). — P. 1506-1512.
6. Ponsonby U.V.R., Lucas R., Vander Mei I. Vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis // Photochem. Photobiol. — 2005. — 81. — P. 1267-1275.
7. Harris S.S. Vitamin D in type 1 diabetes prevention // J. Nutr. — 2005. — 135. — P. 323-325.
8. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — 92. — P. 2017-2029.
9. Dietrich T., Joshipura K.J., Dawson-Hughes B., Bischoff-Ferrari H.A. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D₃ and periodontal disease in the US population // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — 80(1). — P. 108-113.
10. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I., Harris S.S., Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly // Am. J. Med. — 2001. — 111(6). — P. 452-456.
11. Park K.S., Nam J.H., Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis // J. Clin. Periodontol. — 2006. — 33(8) — P. 524-528.
12. Inagaki K., Krall E.A. et al. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study // J. Periodontol. — 2003. — 74(2). — P. 161-167.
13. Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease // Curr. Issues Mol. Biol. — 2005. — 7(2). — P. 119-133.
14. Schwalfenberg G.K. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency // Mol. Nutr. Food Res. — 2011. — 55(1). — P. 96-108.

15. Amano Y., Komiyama K., Makishima M. Vitamin D and periodontal disease // J. Oral Sci. — 2009. — 51(1). — P. 11-20.
16. Hans M., Hans V.M. Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review // J. Oral Sci. — 2011. — 53(3). — P. 263-271.
17. Kusumoto Y., Hirano H., Saitoh K. et al. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with Porphyromonas gingivalis via toll-like receptor 2 // J. Periodontol. — 2004. — 75(3). — P. 370-379.
18. Tabeta K., Yamazaki K., Akashi S. et al. Toll-like receptors confer responsiveness to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in human gingival fibroblasts // Infect Immun. — 2000. — 68(6). — P. 3731-3735.
19. Nociti F.H., Foster B.L., Barros S.P. Cementoblast gene expression is regulated by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide partially via toll-like receptor-4/MD-2 // J. Dent Res. — 2004. — 83(8). — P. 602-607.
20. Hatakeyama J., Tamai R., Sugiyama A. et al. Contrasting responses of human gingival and periodontal ligament fibroblasts to bacterial cell-surface components through the CD14/Toll-like receptor system // Oral Microbiol. Immunol. — 2003 — 18(1). — P. 14-23.
21. Lemire J.M., Archer D.C., Beck L. et al. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions // J. Nutr. — 1995. — 125. — 1704S.
22. Boonstra A., Barrat F.J., Crain C. et al. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells // J. Immunol. — 2001. — 167. — P. 4974.
23. Lerner U.H. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 2004. — 15(2) — P. 64-81.
24. Jabbar S., Drury J., Fordham J. et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis // J. Periodontal Res. — 2011. — 46(1). — P. 97-104.
25. Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi S.G. et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women // J. Periodontol. — 2000. — 71(9) — P. 1492-1498.
26. Miley D.D., Garcia M.N., Hildebolt C.F. et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis // J. Periodontol. — 2009. — 80(9). — P. 1433-1439.
27. Garcia M.N., Hildebolt C.F., Miley D.D. et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis // J. Periodontol. — 2011 — 82(1). — P. 25-32.

Отримано 28.10.13 ■

Поворознюк В.В.¹, Мазур І.П.², Новошицький В.Е.²

¹ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева»
НАМН України, г. Київ

²НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра стоматології,
г. Київ

Вітамін D і захворювання пародонта

Резюме. Метаболіти вітаміна D є необхідними речовинами для організму людини, вони виконують важливі функції. Дефіцит вітаміна D обумовлює розвиток багатьох соматичних захворювань, а також захворювань тканин пародонта. Плейотропне дієвство вітаміна D на тканини пародонта включає вплив на пародонтопатогени, регуляцію імунної відповіді та метаболізму кісткової системи.

Ключові слова: вітамін D, пародонтит, пародонтопатогени, кісткова тканина, альвеолярний отросток, імунна система.

Povoroznyuk V.V.¹, Mazur I.P.², Novoshitsky V.Ye.²

¹State Institution «Institute of Gerontology named after D.F. Chebotarev of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine

Vitamin D and Periodontal Disease

Summary. D vitamin metabolites are necessary nutrients for the human body, they perform important functions. Vitamin D deficiency leads to the development of many somatic diseases, as well as diseases of the periodontal tissues. Pleiotropic effects of vitamin D on periodontal tissues include the impact on parodontopathogens, regulation of the immune response and metabolism of the skeletal system.

Key words: vitamin D, periodontitis, parodontopathogens, bone tissue, alveolar bone, immune system.