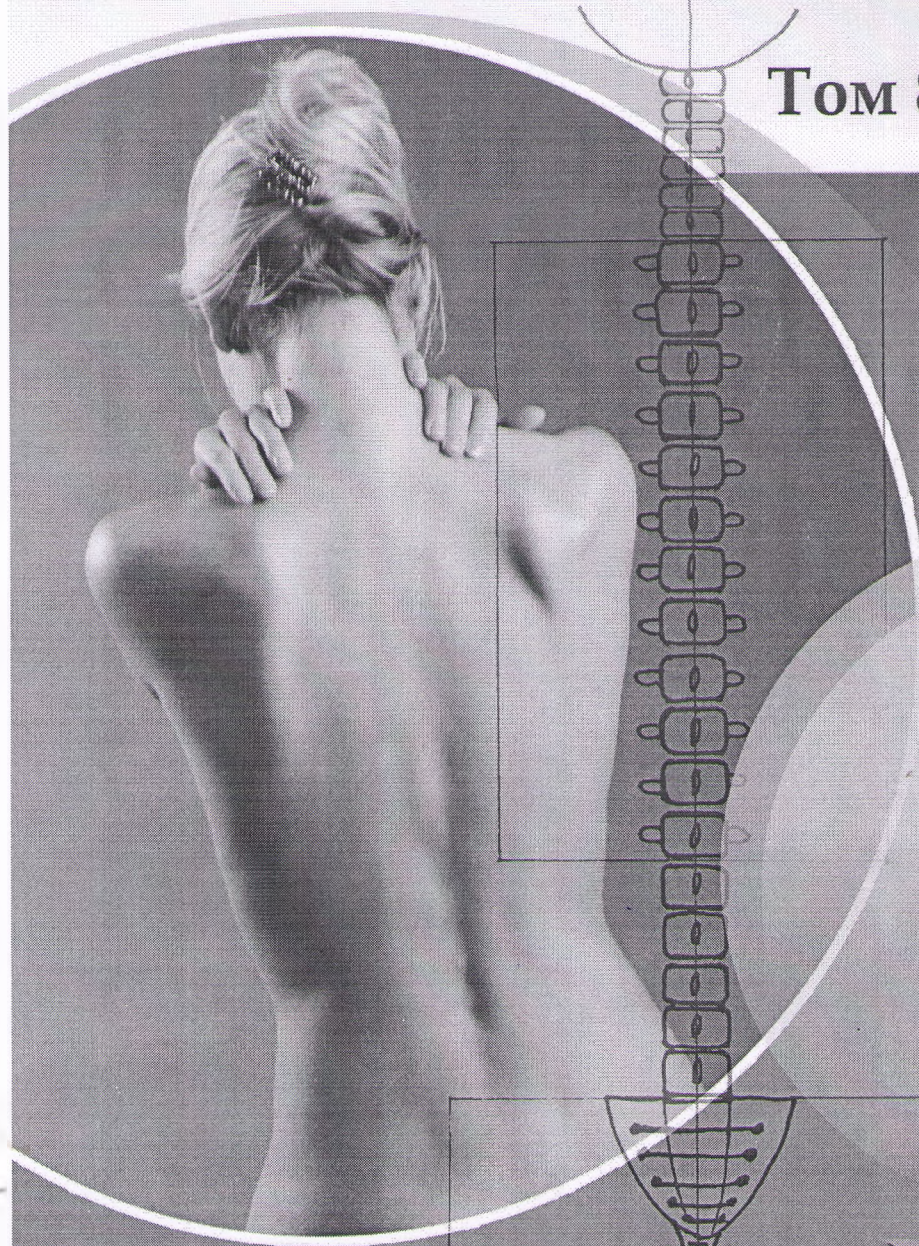


ISSN 2224-1507 (print)  
ISSN 2307-1133 (online)

Специализированный рецензируемый научно-практический журнал

# БОЛЬ. СУСТАВЫ. ПОЗВОНОЧНИК

Том 8, № 1, 2018



1

ЗАСЛАВСКИЙ  
Издательский дом

ДВАДЦАТЬ ЛЕТ

---

# БОЛЬ. СУСТАВЫ. ПОЗВОНОЧНИК

*Біль. Суглоби. Хребет*

*Pain. Joints. Spine*

*Bol', sustavy, pozvonočnik*

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано в березні 2011 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

## Том 8, № 1, 2018

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, РИНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «КіберЛенінка», CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), ROAD, «Наукова періодика України», EBSCO Information Services, Directory of Open Access Journals (DOAJ), NLM-catalog, OpenAIRE



# БОЛЬ. СУСТАВЫ. ПОЗВОНОЧНИК

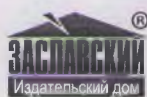
Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 8, № 1, 2018

DOI: 10.22141/2224-1507.8.1.2018  
p-ISSN 2224-1507  
e-ISSN 2307-1133

Передплатний індекс 89698

Видається за сприяння Української асоціації  
остеопорозу, Української асоціації менопаузи,  
андропаузи та захворювань  
кістково-м'язової системи



Засновник і шеф-редактор Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Адреси для звернень

З питань передплати

info@mif-ua.com  
тел. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами  
та інформації про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_ilyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого  
засобу масової інформації КВ № 17141-5911Р.

Видано Міністерством юстиції України  
21.10.2010 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,93  
Зам. 2018-р/с-29. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74  
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Біль. Суглоби. Хребет»)  
<http://pjs.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»  
Вул. Червоні ряди, 14, м. Харків, 61012

Головний редактор  
Поворознюк  
Владислав Володимирович

Заступники головного редактора:

Resch Heinrich (Vienna, Austria)  
Reginster Jean-Yves (Liege, Belgium)  
Григор'єва Н.В. (м. Київ)

Редакційна колегія

Безруков В.В. (м. Київ)	Лесняк О.М. (м. Єкатеринбург, Росія)
Борткевич О.П. (м. Київ)	Мартусевич Н.А. (м. Мінськ, Білорусь)
Бублик Л.О. (м. Київ)	Міронов С.П. (м. Москва, Росія)
Бур'янов О.А. (м. Київ)	Насонов Є.Л. (м. Москва, Росія)
Бутенко Г.М. (м. Київ)	Ревенко Н.Є. (м. Кишинів, Молдова)
Вайда В.М. (м. Ужгород)	Родіонова С.С. (м. Москва, Росія)
Гайко Г.В. (м. Київ)	Руденко Е.В. (м. Мінськ, Білорусь)
Герасименко С.І. (м. Київ)	Снежицький В.О. (м. Гродно, Білорусь)
Головач І.Ю. (м. Київ)	Тогізаєв Г.А. (м. Алмати, Казахстан)
Дєдх Н.В. (м. Харків)	Цурко В.В. (м. Москва, Росія)
Істомін А.Г. (м. Харків)	Янковська Л.В. (м. Гродно, Білорусь)
Карабань І.М. (м. Київ)	Яхно М.М. (м. Москва, Росія)
Климовицький В.Г. (м. Лиман)	Alekna Vidmantas (Vilnius, Lithuania)
Климовицький Ф.В. (м. Лиман)	Badurski Janusz E. (Bialystok, Poland)
Коваленко В.М. (м. Київ)	Barbosa Ana Paula (Lisbon, Portugal)
Корж М.О. (м. Харків)	Binkley Neil (Madison, Wisconsin, USA)
Кузнецова С.М. (м. Київ)	Czerwinski Edward (Krakow, Poland)
Лоскутов О.Є. (м. Дніпро)	Dimic Aleksandar (Kingdom of Bahrain)
Мамчур В.Й. (м. Дніпро)	Hans Didier (Lausanne, Switzerland)
Мартинюк Л.П. (м. Тернопіль)	Hodinka László (Budapest, Hungary)
Нетяженко В.З. (м. Київ)	Holick Michael F. (Boston, USA)
Паньків В.І. (м. Київ)	Konstantynowicz Jerzy (Bialystok, Poland)
Радченко В.О. (м. Харків)	Lakatos Peter (Budapest, Hungary)
Романенко І.В. (м. Рубіжне)	Mascarenhas Mário Rui (Lisbon, Portugal)
Синяченко О.В. (м. Лиман)	Pludowski Pawel (Warsaw, Poland)
Страфун С.С. (м. Київ)	
Сулима В.С. (м. Івано-Франківськ)	
Угрин М.М. (м. Львів)	
Черній В.І. (м. Київ)	
Азізов М.Ж. (м. Ташкент, Узбекистан)	
Баймухамедов Ч.Т. (м. Шимкент, Казахстан)	
Батенов Н. Дж. (м. Астана, Казахстан)	
Белецький О.В. (м. Мінськ, Білорусь)	
Гроппа Л.Г. (м. Кишинів, Молдова)	
Гюльназарова С.В. (м. Єкатеринбург, Росія)	
Ердес Ш.Ф. (м. Москва, Росія)	
Кіласонія Лалі (м. Тбілісі, Грузія)	
Кукушкін-М.Л. (м. Москва, Росія)	

Відповідальний секретар

Дзерович Наталія Іванівна  
e-mail: pain.mif-ua@ukr.net

Перекладачі

Балацька Наталія Іванівна,  
Поворознюк Роксолана Владиславівна

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

©Українська асоціація остеопорозу, 2018  
©Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, 2018  
©Заславський О.Ю., 2018

## Зміст

### Передова стаття

- Lukas A. Holzer, Gerold Holzer  
Остеопороз та ендопротезування суглобів .....1

### Лекції, огляди

- Поворознюк В.В., Дсдух Н.В., Яковенчук Н.М.  
Вітамін D та остеоартроз .....7

### Практична медицина

- Власенко Р.О., Григор'єва Н.В.  
Особливості показників функціональної активності та ризику остеопоротичних переломів у хворих із переломами стегнової кістки та кісток гомілки (результати 12-місячного спостереження) .....17
- Поворознюк В.В., Бирицька М.А., Карабань І.М., Карасевич Н.В.  
Статеві особливості мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів із хворобою Паркінсона .....24
- Деримедвідь Л.В., Верейтинова В.П.  
Комбіновані хондропротектори при лікуванні остеоартриту .....31
- Луцишин В.Г., Калашніков А.В., Майко В.М., Майко О.В.  
Визначення патогномонічних ознакокомплексів при клінічному та МРТ-обстеженні внутрішньосуглобових м'якотканинних ушкоджень післятравматичного коксартрозу .....37
- Ніколова О.М., Яковлева О.О.  
Різнострамовані векторні шляхи метаболізму вітаміну D як модифікатори його взаємодії з лікарськими засобами .....44

### Практичні рекомендації

- Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Дзерович Н.І., Орлик Т.В., Бирицька М.А., Поворознюк Вас.В., Мусієнко А.С., Іваник О.С.  
Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Спосіб оцінки ризику остеопорозу та його ускладнень на первинному рівні медичної допомоги .....52
- Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Дзерович Н.І., Балацька Н.І., Бирицька М.А., Поворознюк Вас.В., Мусієнко А.С., Іваник О.С.  
Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Алгоритм діагностики остеопорозу та його ускладнень на вторинному (спеціалізованому) рівні медичної допомоги .....54

## Contents

### Advanced article

- Lukas A. Holzer, Gerold Holzer  
Osteoporosis and Joint Replacement .....1

### Lectures, Reviews

- V.V. Povoroznyuk, N.V. Dedukh, N.M. Yakovenchuk  
Vitamin D and osteoarthritis .....7

### Practical Medicine

- R.O. Vlasenko, N.V. Grygorieva  
Features of functional activity indices and risk of osteoporotic fractures in patients with femoral and tibial fractures (results of 12-month observation) .....17
- V.V. Povoroznyuk, M.A. Bystrytska, I.M. Karaban, N.V. Karasevich  
Gender peculiarities of bone mineral density in patients with Parkinson's disease .....24
- L.V. Derymedvid, V.P. Vereitinova  
Combined chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis .....31
- V.G. Lutsishin, A.V. Kalashnikov, V.M. Maiko, O.V. Maiko  
Determination of pathognomonic set of symptoms in clinical and magnetic resonance examination of intraarticular soft tissue damages in posttraumatic coxarthrosis .....37
- O.M. Nikolova, O.A. Yakovleva  
Multidirectional vector pathways of vitamin D metabolism as modifiers of its interaction with drugs .....44

### Practical Recommendations

- V.V. Povoroznyuk, N.V. Grygorieva, N.I. Dzerovych, T.V. Orlyk, M.A. Bystrytska, Vas.V. Povoroznyuk, A.S. Musiienko, O.S. Ivanyk  
Information letter. On innovations in the health care system. Method for assessing the risk of osteoporosis and its complications at the primary level of medical care .....52
- V.V. Povoroznyuk, N.V. Grygorieva, N.I. Dzerovych, N.I. Balatska, M.A. Bystrytska, Vas.V. Povoroznyuk, A.S. Musiienko, O.S. Ivanyk  
Information letter. On innovations in the health care system. Algorithm for the diagnosis of osteoporosis and its complications at the secondary (specialized) level of medical care .....54

Ніколова О.М., Яковлева О.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## Різнострамовані векторні шляхи метаболізму вітаміну D як модифікатори його взаємодії з лікарськими засобами

For cite: Bol', sustavy, pozvonočnik. 2018;8(1):44-51. doi: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130698

**Резюме. Актуальність.** Коморбідна патологія, притаманна особам літнього та старечого віку, призводить до поліпрагмазії лікарських засобів (ЛЗ). Провідну роль у метаболізмі ЛЗ відіграє система CYP450. Особливе значення має застосування вітаміну D у геріатричних хворих з урахуванням їх вікових особливостей метаболізму. **Метою** огляду був аналіз міжнародного сучасного інформаційного контенту щодо взаємодії вітаміну D із системою метаболізму ЛЗ. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз сучасних наукових джерел. **Результати.** На сьогодні описано понад 11 500 білків системи CYP, серед яких у метаболізмі медикаментів беруть участь такі шість: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, що забезпечують біотрансформацію ЛЗ через окиснення. CYP450 — гемопротейн, що забезпечує зв'язування молекули субстрату з активуванням кисню, призводячи до утворення окисленого, більш гідрофільного продукту та молекули води. Недостатність гідроксилуючої здатності печінки й нирок може призводити до D-гіповітамінозу в організмі хворих. За метаболізм вітаміну D відповідають CYP11A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1. Проведені дослідження свідчать про те, що через ці цитохроми метаболізується ряд інших ЛЗ, які можуть виступати як їх інгібіторами, так і індукторами. **Висновки.** Система цитохрому P450 впливає на формування метаболітів вітаміну D. З урахуванням фізіологічних шляхів його метаболізму формуються різнострамовані результати взаємодії.

**Ключові слова:** цитохром P450; вітамін D; взаємодія; метаболізм

### Вступ

Сучасним тенденціям до постаріння населення у світі та в Україні відповідає зростання поширеності вікової патології кістково-суглобової системи, що вимагає збільшення акцентів до науково обґрунтованого застосування вітаміну D. Притаманна похилому та старечому віку поліпрагмазія лікарських засобів (ЛЗ) на тлі коморбідності викликає небажані лікарські реакції та може модифікувати ефективність і безпеку фармакотерапії. У метаболізмі ЛЗ провідну роль відіграє система CYP450. Класичні уявлення щодо ролі вітаміну D мають особливе значення в геріатрії з урахуванням змін харчового режиму, терміну перебування на сонці [19, 21, 15], популяційних відмінностей у різних регіонах планети й генетичного поліморфізму [15, 16, 25]. Тим більше постаріння асоціюється з віковими змінами активності ферментних систем та їх значенням у біотрансформації ЛЗ. Для багатьох захворювань, пов'язаних із віком, типова наявність розвитку хронічного системного запалення («цитокінова буря»), а його взаємодія із системою CYP450 науково мало обґрунтована. Все це вимагає відповідного узагальнення на перехресті біотрансформації ліків та ефективності вітаміну D.

**Метою** огляду був аналіз міжнародного сучасного інформаційного контенту щодо взаємодії вітаміну D із системою метаболізму ЛЗ.

### Цитохром P450 як універсальна система біотрансформації в організмі

Цитохроми P450 (CYP) складають суперсімейства ферментів (гемопротейнів), які каталізують гідроксилювання, окислювальне деалкілювання, епоксидування та ін. В організмі людини ці ферменти сприяють біосинтезу стероїдних гормонів, обміну жирних кислот, біотрансформації різних ксенобіотиків, в тому числі й ліків [9]. Цитохром-P450-залежні монооксигенази є однією з найважливіших гомеостатичних систем в організмі, що виконують дві основні функції: біотрансформацію ксенобіотиків та окислювальну біотрансформацію (біосинтез чи біодеградація) ендогенних ліпофільних молекул-ендобіотиків — стероїдів, арахідонатів та інших жирних кислот, холестеролу, жовчних кислот, вітамінів (A, D, PP), нейротрансмітерів, простагландинів та ін. Зниження їх активності може спричинити небажані зміни метаболізму в умовах хвороби (рис. 1). CYP11A1 не діє на 25(OH)D<sub>3</sub> — основну форму вітаміну в крові [17].

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Боль. Суставы. Позвоночник» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Ніколова Ольга Михайлівна, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: Dr.Nikolova@ukr.net; конт. тел.: +38 (096) 899-01-86

For correspondence: O. Nikolova, M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: Dr.Nikolova@ukr.net; phone: +38 (096) 899-01-86

Метаболізм ліків переважно реалізується в печінці, де за участю оксигеназної системи цитохрому P450 (I фаза) відбувається перетворення на більш чи менш активні гідрофільні метаболіти, що визначають фармакодинаміку препарату й сприяють виведенню їх із сечею. Реакції II фази — кон'югація гідрофобних метаболітів у вигляді тіолових сполук, що екскретуються з печінки з жовчю. Моноксигеназа (Cytochrome P450, CYP) — загальна назва ферментів сімейства P450, які входять до класу гемопротейнів і належать до цитохромів типу b. Цитохром P450, пов'язаний із монооксидом вуглецю, має максимум поглинання світла при довжині хвилі 450 нм, що і визначило його назву. Цитохроми P450 знайдені у всіх без винятку живих істот: тварин, рослин, грибів, бактерій. Ці білки відсутні лише в облігатних анаеробних організмах. На сьогодні описано понад 11 500 білків системи CYP. У бактерій CYP450 розчинений у цитоплазмі, в еукаріотичних організмів P450 є мембранними білками. На сьогодні встановлено, що серед майже 140–150 ізоферментів комплексу P450, зосередженого в гладкому ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, у метаболізмі медикаментів беруть участь такі шість: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, які забезпечують біотрансформацію ліків через окислення. Хоча основний вміст згаданих ізоферментів в гепатоцитах, в значно меншій кількості вони зустрічаються і в інших тканинах: нирках, шкірі, шлунково-кишковому тракті та легенях. Це вказує на те, що значна інактивація медикаменту, прийнятого перорально, відбувається через

інтенсивний метаболізм при проникненні його через кишкову стінку за участю CYP3A4 [22].

У людському геномі міститься 57 генів, що кодують CYP та належать до 18 родин, всі вони мають подібні вторинні та третинні структурні характеристики [8]. У кожній тривимірній структурі CYP присутні порожнини різної величини, в них розташовується гем, який і каталізує реакцію окислення. Крім гему, в порожнину проникають субстрати, де вони піддаються окисленню. Розмір порожнини й вид амінокислоти, розташованої в середині порожнини, визначають ефективність і специфічність ферменту: хімічні класи субстратів, їх розмір, стерео- і регіональну специфічність і швидкість реакції. Усі CYP мають білковий патерн, що передає на гем електрон, необхідний для проходження окисно-відновної реакції із субстратом. Залежно від розташування ферменту в клітині цим патерном є ферредоксин (FDX) або P450-оксидоредуктаза (POR) [8].

У багатьох структурах зустрічається чітко визначений канал доступу субстрату до активного центру ферменту (порожнини з гемом) і виведення продуктів реакції [26].

Цитохром P450 є унікальним гемопротейном, що забезпечує зв'язування молекули субстрату безпосередньо з активуванням оксигенів, призводячи до утворення окиснення, більш гідрофільного продукту та молекули води. Активація і включення оксигену в молекулу субстрату відбувається внаслідок циклічних окисно-відновних перетворень іонів заліза в складі гему цитохрому P450, електрон до якого передається через

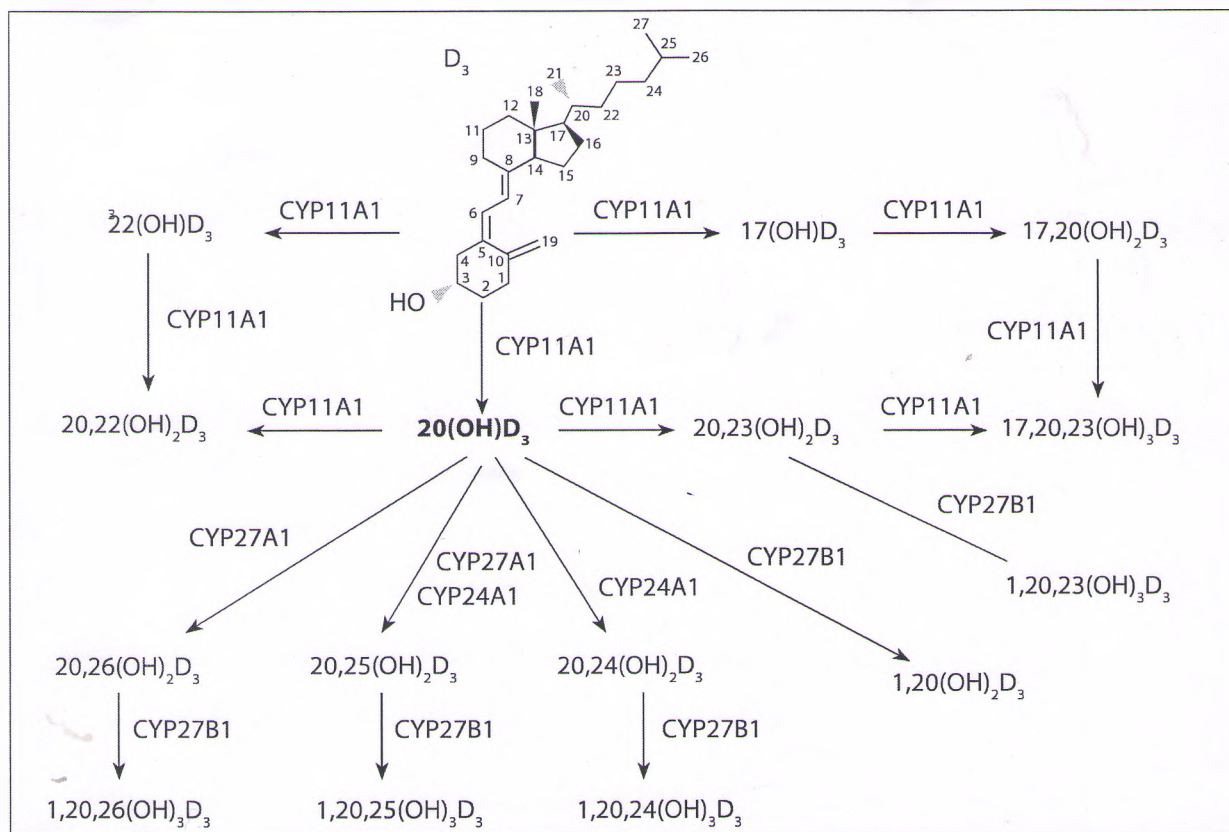


Рисунок 1. Основні шляхи метаболізму вітаміну D<sub>3</sub> за участю ферментів-цитохромів CYP11A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1

флавопротеїн NADPH-P450-редуктазу та цитохром b5. Утворення активної форми вітаміну D<sub>3</sub> відбувається за участю цитохрому P450, і недостатність гідроксилуючої здатності печінки й нирок може призводити до D-гіповітамінозу в організмі хворих. Інгібіторний ефект більшості прозапальних цитокінів на цитохром P450 в основному реалізується на претрансляційному рівні, тобто вони опосередковано знижують рівень мРНК, що кодує його апоензимну частину. Цитокіни також призводять до значного зростання рівня активних метаболітів оксигену (АМО) та нітрогену в макрофагах, астроглії та гепатоцитах, які також здатні блокувати цитохром P450 як на претрансляційному, так і посттрансляційному рівнях. Вплив цитокінів не обмежується лише регуляцією експресії апоензиму CYP450. Вони також інгібують синтез амінолевулінової кислоти, що бере участь у синтезі гемової частини цитохрому, а можливо, й утворення протегому гемсинтетазою.

Активация окисного стресу в умовах запалення може призводити до ушкодження мітохондрій клітин та порушення метаболізму деяких вітамінів, таких як тіамін, рибофлавін та ліпоєва кислота, їх недостатність, зі свого боку, посилює генерацію мітохондріями токсичних АМО (супероксид O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>, NO<sup>-</sup> та ін.), що спричинюють окислювальну модифікацію та деградацію ДНК, ліпідів та протеїнів (зокрема, і цитохрому P450) і тому сприяють патогенезу хвороби. До того ж цитохром P450 може сам виступати джерелом генерації АМО. Особливо стрімко зростає ризик генерації CYP450 активних радикалів оксигену на різних етапах монооксигенації в умовах надлишку NADPH та NADH внаслідок інтенсивної роботи гексозомонофосфатного шунта, що спостерігається за активації клітин. У зв'язку з цим інгібіторний вплив цитокінів на систему CYP450 та інших, пов'язаних із ним цитохромів, в умовах активації імунної та гострофазової відповіді може мати фізіологічне значення як адаптаційний контроль активності цитохрому в умовах активації окисного стресу й розглядається як тонкий механізм саморегуляції в організмі, що склався під час еволюції. Зокрема, вважається, що цей механізм є необхідним для забезпечення адекватного рівня

глюкокортикоїдів, що беруть участь у регуляції запалення та імунної відповіді [18].

Тому втручання в цей механізм, а саме безконтрольна індукція монооксигеназ в умовах запалення є небезпечною для організму, оскільки підвищує ризик альтернативних процесів, зокрема, зумовлених вільнорадикальними механізмами. Так, надмірна індукція цитохрому P450 може спричинювати гіперпродукцію прозапальних цитокінів, підвищувати чутливість організму до бактеріальних ендотоксинів, вірусних інфекцій, сенсibiliзувати гліальні чи інші клітини до рецепторіндукованого та нерепеторного апоптозу [18].

### Біотрансформація та фармакокінетика холекальциферолу

Синтез вітаміну D<sub>3</sub> у шкірі становить 18 МО/см/рік. Ця кількість D<sub>3</sub> здатна повністю забезпечити потребу в ньому організму. Вітамін D, що надходить з їжею, всмоктується переважно в дванадцятипалій кишці й тонкому кишечнику за наявності солей жовчних кислот. Вітамін D<sub>3</sub> виходить із клітинної мембрани кератоцитів і переноситься в капілярну сітку шкіри за допомогою вітамін-D-зв'язуючого білка (DBP). Вітамін D, що надходить перорально, включається до складу хіломікронів із вмістом холекальциферолу, що утворюється при взаємодії вітаміну D<sub>3</sub> з урохоловою кислотою, вони надалі надходять у лімфатичну систему, а потім у венозну кров [5, 15], де він зв'язується з DBP і ліпопротеїнами, які надходять у печінку [3, 12].

Вітамін D<sub>3</sub>, що всмоктався, у крові циркулює як комплекс із білком (молекулярна маса 53 000 D), що належить до α<sub>2</sub>-глобулінів. Комплекс «вітамін D<sub>3</sub> — білок» захоплюється купферовськими клітинами печінки й депонується в жировій тканині та м'язах. Тому в жировій і м'язовій тканинах можуть створюватися тканинні депо з невизначеним терміном існування. У печінці D<sub>3</sub> (холекальциферол) гідроксильється під дією печінкового ферменту мікросомальної монооксигенази 25-гідроксилази і потребує наявності молекулярного кисню, флавопротеїнів та цитохрому P450. При цьому утворюється 25-гідроксихолекальциферол або кальцидіол (25(OH)D<sub>3</sub>), що в 1,5 раза активніший,

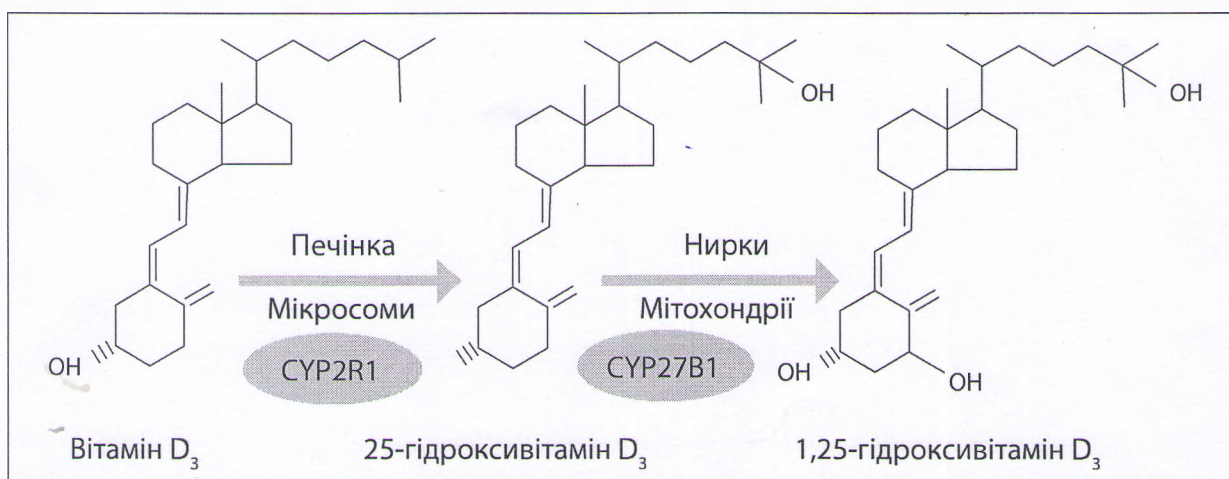


Рисунок 2. Основний маршрут гомеостазу вітаміну D<sub>3</sub>

ніж вітамін D<sub>3</sub>. У печінці накопичується достатня кількість вітаміну для забезпечення потреби в ньому протягом одного року (у дорослих) [5].

Каскад біотрансформацій метаболітів вітаміну D подано на рис. 1 [20].

Відомо, що фермент CYP11A1 може гідроксилувати (приєднувати -ОН групу) холекальциферол до атому вуглецю в позиціях 17, 20, 22 і 23 стероїдного ядра з отриманням більше ніж 10 метаболітів, у т.ч. 20(OH)D<sub>3</sub>, 20,23(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 20,22(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 17,20(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> та ін. Отримані при цьому метаболіти (зокрема, 20(OH)D<sub>3</sub>) мають протизапальний ефект за рахунок пригнічення синтезу і секреції TNF-α і IL-6, підвищуючи рівні протизапального цитокіну IL-10.

Найбільш вивченим і важливим шляхом біотрансформації і надходження з їжею холекальциферолу є послідовне перетворення вітаміну D<sub>3</sub> у 25(OH)D<sub>3</sub>, а потім у біологічно активний кальцитріол 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (рис. 2) [20]. У результаті цього фермент CYP2R1 у печінці перетворює вітамін D<sub>3</sub> в 25(OH)D<sub>3</sub>, що переноситься з потоком крові в нирки, де фермент CYP27B1 трансформує 25(OH)D<sub>3</sub> у 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Кальцитріол (1,25-дигідроксивітамін D), активна форма вітаміну D, є одним із високоактивних стероїдних гормонів, що після здійснення одного з видів біологічного впливу піддається деградації. Ген CYP24A1 індукується рівнями 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> і синтезується при активації гена. Одноименний фермент здійснює ланцюг реакцій для отримання найменш активної форми вітаміну, кальцитріолової кислоти (рис. 3, за Slominski A.T., Kim T.K., Li W. et al., 2014).

Схожий набір реакцій відбувається і при біодеградації 25(OH)D<sub>3</sub> під контролем ферменту CYP24A1 з утворенням 24,25-дигідроксивітаміну; 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> утворюється з 25(OH)D<sub>3</sub> під контролем ферменту P450cc24 (25-гідроксивітаміну 3-24-гідроксилази) [20].

Багато клітин мають рецептори до вітаміну D, а в деяких тканинах наявна власна 1α-гідроксилаза для утворення активної форми D-гормона, і вони можуть локально генерувати високі внутрішньоклітинні концентрації 1,25(OH)<sub>2</sub>D для своїх власних цілей функціонування без збільшення його концентрації в загальному кровообігу [10].

Незважаючи на те, що такі метаболіти, як 25(OH)D<sub>3</sub>, 1,24R,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>, 1,23S,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>, характеризуються зниженою (порівняно з 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) спорідненістю до рецептора вітаміну D (VDR), вони все ж дозозалежно активують рецептор VDR. Даний ефект спостерігається навіть для «неактивної» кальцитріолової кислоти [3], хоч і вважається «неактивним» метаболітом і продуктом заключної деградації вітаміну D, у досить високих концентраціях (IC<sub>50</sub> — 2,3 ± 0,4 мкм/л) може активувати VDR-опосередковану транскрипцію. Крім того, кальцитріолова кислота може бути однією з молекул-посередників, які забезпечують захисні властивості вітаміну D у профілактиці раку товстої кишки [7]. Тому, відповідно до останніх наукових досліджень, навіть кальцитріолову кислоту не слід іменувати неактивним метаболітом вітаміну D. Цей висновок стосується всіх метаболітів вітаміну D. Різні метаболіти вітаміну D і їх хімічні модифікації відрізняються за своїми фармакологічними ефектами [7].

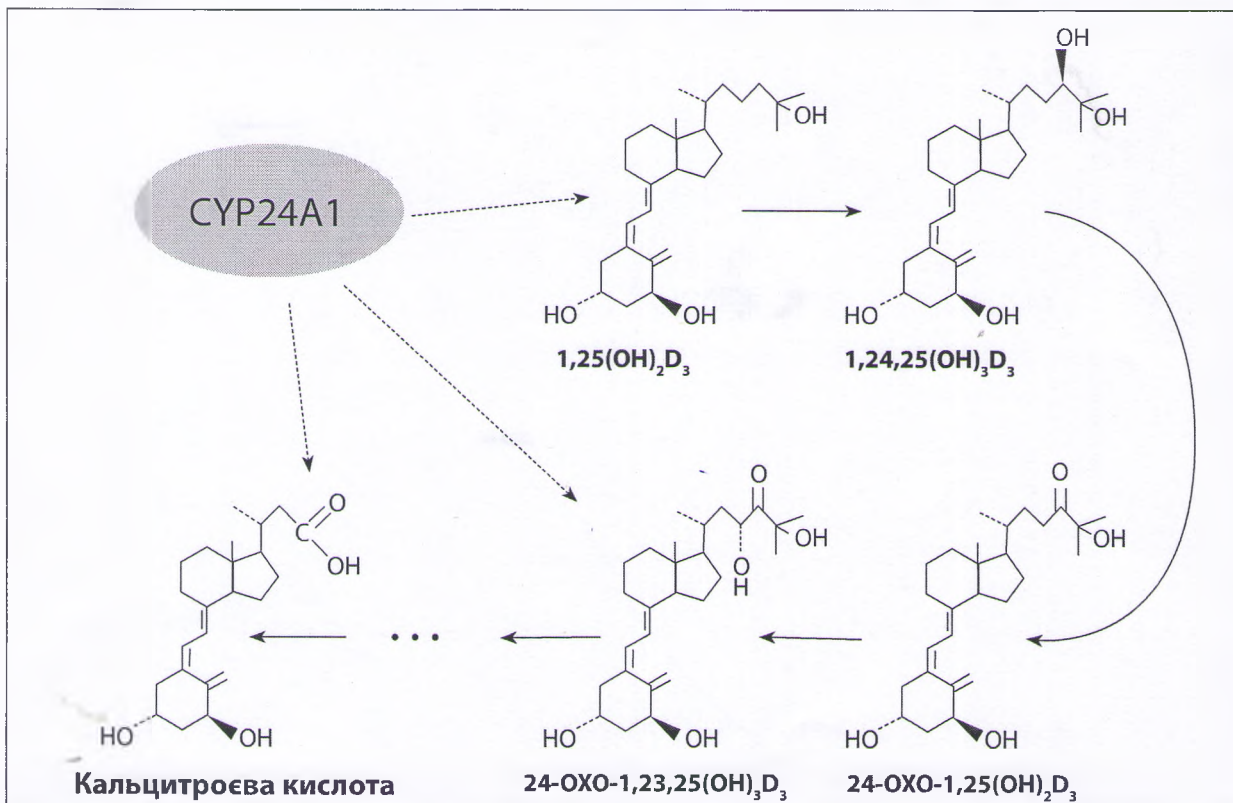


Рисунок 3. Деградація 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>



Тому різні рекомендації стосуються, відповідно, різних метаболітів вітаміну:

— холекальциферол застосовують у пацієнтів із нормальною функцією нирок для корекції дефіциту вітаміну D;

— кальцитриол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) справляє найпотужніший гіперкальціємічний ефект, в т.ч. у пацієнтів із нирковою недостатністю, пригнічує активність парашитоподібних залоз (секреція паратиреоїдного гормона);

— 3-елікальцитриол (3-епі- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) — сильний інгібітор секреції паратиреоїдного гормона з ослабленим гіперкальціємічним ефектом;

— альфакальцидол ( $1-(\text{OH})\text{D}_3$ ) призначають для лікування остеопорозу та пацієнтам із дисфункцією нирок для лікування гіперпаратиреозу.

### Результати взаємодії на шляхах біотрансформації

Наступний приклад ілюструє можливість взаємодії з цитохромами. У масштабному дослідженні (Канада), що включало пацієнтів старшого віку (середній вік 76 років), із яких 96 226 лікувалися кларитроміцином та 94 083 — азитроміцином, у них оцінювали взаємодію на фоні постійного прийому одного з блокаторів кальцієвих каналів. Несподівано, впродовж 30 наступних днів зростав ризик госпіталізації через гострий нефрит, артеріальну гіпотензію і летальність із різних причин при використанні кларитроміцину, але не азитроміцину. Причину можна пояснити тим, що блокатори кальцієвих каналів метаболізуються через фермент  $\text{CYP}_3\text{A}_4$ , а кларитроміцин є потужним блокатором цього ферменту, тому концентрація антагоністів кальцію зростає до небезпечного рівня [23].

Аналогічні приклади підтверджують такі варіанти взаємодії. Так, затверджена ВООЗ схема терапії туберкульозу включає комбінацію препаратів I ряду — ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбулолу та стрептоміцину, серед яких є індуктори та інгібітори ізоформ цитохрому P450:  $\text{CYP}_2\text{E}_1$ ,  $\text{CYP}_2\text{C}_{19}$ ,  $\text{CYP}_2\text{C}_9$  та  $\text{CYP}_3\text{A}_2$ .

В експерименті на щурах встановлено, що при одночасному введенні цих препаратів відбувається експресія мРНК ізоферментів  $\text{CYP}_2\text{E}_1$  та  $\text{CYP}_3\text{A}_2$  відповідно у 2,4 та 1,8 раза, а рівень  $\text{CYP}_2\text{C}_{23}$  ( $\text{CYP}_2\text{C}_{19}$  та  $\text{CYP}_2\text{C}_9$ ) знижується в 4 рази порівняно з контролем. Це віддзеркалює індуктивний ефект на  $\text{CYP}_2\text{E}_1$  ізоніазиду та піразинаміду, а рифампіцину — на  $\text{CYP}_3\text{A}_2$  та  $\text{CYP}_2\text{C}_{23}$

та гальмування активності ізоформ  $\text{CYP}_3\text{A}_2$  та  $\text{CYP}_2\text{C}_{23}$  ізоніазидом [1].

На базі Інституту біохімії проводили дослідження на білих щурах, яких розподілили на дві групи: 1-ша — контролю; 2-га — група щурів, яким вводили преднізолон (5 мг/кг) впродовж 4 тижнів. Установлено, що рівень  $25\text{OHD}_3$  у сироватці крові був у 3 рази нижчий (31,2 нмоль/л) у 2-й групі порівняно з контролем. Така глибока D-вітамінна недостатність обумовлена пригніченням загальної вітамін-D<sub>3</sub>-25-гідроксилазної активності гепатоцитів (сумарна активність  $\text{CYP}_{27\text{A}_1}$  — ізоензиму мітохондрій та  $\text{CYP}_2\text{R}_1$  — ізоензиму ендоплазматичного ретикулулу). Активність 25-гідроксилази знижується більше ніж у 2 рази порівняно з контролем через зниження активності вітамін-D<sub>3</sub>-25-гідроксилази в гепатоцитах на тлі інгібування преднізолоном активності вітамін-D<sub>3</sub>-25-гідроксилази або синтезу її ізоформ —  $\text{CYP}_2\text{R}_1$  та  $\text{CYP}_{27\text{A}_1}$  [6].

### Роль водо- й жиророзчинних вітамінів у процесах біосинтезу й механізмах реалізації специфічних функцій гормонально-активної форми $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Аскорбінова кислота необхідна для нормального здійснення процесів стероїдогенезу, у тому числі синтезу найважливішого попередника вітаміну D — холестерину.

Коферментні форми вітаміну B<sub>2</sub> (рибофлавіну) входять до складу активного центру флавопротеїнових монооксигеназ, що здійснюють гідроксилювання вітаміну D при його перетворенні на гормонально-активну форму  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

Коферментна форма вітаміну B<sub>6</sub> — піридоксальфосфат відіграє важливу роль у модифікації структури білків — рецепторів стероїдних гормонів, в тому числі рецепторів гормонально-активної форми вітаміну D.

Нікотинамідні коферменти (похідні нікотинамиду — вітаміну PP) необхідні як джерело відновних еквівалентів у процесах гідроксилювання вітаміну D з утворенням  $1,25(\text{OH})_2$  вітаміну D.

Фолієва кислота також необхідна для підтримки проліферативної здатності клітин, в тому числі клітин кісткової тканини в процесах її зростання й відновлення.

Вітамін E як антиоксидант виступає як протектор мікросомальних і мітохондріальних гідроксилаз, саме тих, які беруть участь у синтезі гормонально-актив-

Таблиця 1. Порушення біосинтезу і функцій гормонально-активних форм вітаміну D при недостатньому забезпеченні організму іншими вітамінами (Спиричев В.Б., Сергєєва І.М.)

Дефіцит вітаміну	Концентрація $25(\text{OH})\text{D}$ у крові	Активність $1(\text{OH})$ -гідроксилази $25(\text{OH})\text{D}$ у печінці	Концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у крові	Концентрація зайнятих рецепторів $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у нирках
C	↓	↓↓	↓	↓↓
B <sub>2</sub>	↓	—	—	—
Фолієва кислота	—	↓	—	↓↓
E	—	↓↓	↓	—
B <sub>6</sub>	—	↓↓	↓	↑↑
K	—	—	—	↓

ної форми вітаміну D. Ще в одному дослідженні щури розподілили на 4 групи: до 1-ї групи ввійшли щури з цукровим діабетом (викликаний шляхом введення алоксану в дозі 40 мг/кг), до 2-ї — щури, яким вводили 40 МО/д вітаміну D<sub>3</sub>, до 3-ї та 4-ї — щури, яким вводили по 40 МО вітаміну D<sub>3</sub> та 0,6 і 1,2 мг вітаміну E відповідно. Результати: при введенні вітаміну E у фізіологічній дозі інтенсивність синтезу 25ОНD<sub>3</sub> зростала у 2,5 раза; підвищення дози вітаміну E у 2 рази спричиняє зростання інтенсивності утворення 25ОНD<sub>3</sub> лише у 1,2 рази. Отже, вплив вітаміну E на гідроксилювання вітаміну D<sub>3</sub> у 25-му положенні є дозозалежним процесом, але ця залежність не є прямо пропорційною, й удвічі вища доза вітаміну E не спричиняє двократного зростання активності ферменту [4].

Вітамін K бере участь у посттрансляційній модифікації кальційзв'язуючого білка, синтез якого на генетичному рівні індукуює гормонально-активна форма вітаміну D.

Результати експериментальних досліджень І.М. Сергеева та співавторів демонструють конкретний характер і глибину специфічних порушень синтезу і механізму дії 1,25(ОН)<sub>2</sub>D при недостатній забезпеченості організму кожним зі згаданих вище вітамінів (табл. 1) [24].

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Отримані дані свідчать про можливість впливу на концентрації вітаміну шляхом взаємодії з різними субстратами.

#### *Знижують ефективність вітаміну D:*

- препарати для зниження маси тіла (орлістат);
- статини;
- протипілептичні ЛЗ;
- інші жиророзчинні вітаміни;
- ГКС;
- протитуберкульозні препарати;
- кетоконазол.

#### *Збільшують токсичність:*

- серцеві глікозиди (підвищується ризик розвитку серцевих аритмій);
- антациди, що містять алюміній або магній;
- одночасний прийом із метаболітами або аналогами вітаміну D;
- сечогінні ЛЗ.

#### *Антагонізм викликають:*

- кальцитонін, етидронат, памідронат.

#### *Бажані комбінації:*

- з естрогенами;
- прогестероном;
- антирезорбтивними препаратами.

Наявність кожного додаткового захворювання вимагає відповідного призначення ліків. Так, за наявності 5 хвороб призначають у середньому 11 препаратів. У зв'язку з цим розглядається питання про необхідність відповідних наукових досліджень із розробкою соціально-організаційних, індивідуальних для кожного пацієнта, загально-клінічних рекомендацій та стажування медичного персоналу для лікування пацієнтів із коморбідною патологією [14].

### Висновки

1. Наведена інформація свідчить про можливість вплив на метаболізм вітаміну D значної кількості різноманітних чинників як зовнішнього середовища (сонячне опромінення), так і ендогенних регуляторних механізмів — ферментативної системи метаболізму ліків. Це різноманіття залишається недостатньо науково зрозумілим, що і націлює на подальший науковий пошук.

2. У метаболізмі вітаміну D беруть участь системи цитохрому P450, вони впливають на формування його активних та неактивних метаболітів.

3. З урахуванням фізіологічних шляхів метаболізму вітаміну D в організмі людини формуються різноспрямовані результати взаємодії, що забезпечують його ефективність (або її відсутність) чи токсичність.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

### Інформація про внесок співавторів у друковану роботу:

Ніколова Ольга Михайлівна — ідея роботи, пошук літературних даних, набір тексту.

Яковлева Ольга Олександрівна — узагальнення отриманих результатів, редагування тексту.

### References

1. Anisimova SI, Shayakhmetova SI, Bondarenko LB. Hepatotoxicity of a combination of anti-tuberculosis agents of the I series, caused by modulation of the expression of cytochromes P450 2E1, 2C23 and 3A2 in the liver of white rats. *Farmakologija ta likars'ka toksykologija*. 2011;5:12-14. (In Ukrainian).
2. Belcher J, McLean KJ, Matthews S, et al. Structure and biochemical properties of the alkene producing cytochrome P450 OleTJE (CYP152L1) from the *Jeotgalicoccus* sp. 8456 bacterium. *J Biol Chem*. 2014 Mar 7;289(10):6535-50. doi: 10.1074/jbc.M113.527325.
3. Quack Löttscher KC, l'Allemand D, Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Zurich: Federal Office of Public Health; 2012. 95 p.
4. Farrell C.J., Herrmann M. Determination of vitamin D and its metabolites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;27(5):675-88. doi: 10.1016/j.beem.2013.06.001.
5. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium-channel blocker-clarithrovecin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA*. 2013 Dec 18;310(23):2544-53. doi: 10.1001/jama.2013.282426.
6. Goodman LS, Limbrid LE, Gilman A, et al. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Sydney : McGraw-Hill Health Professions Division; 1996. 1905 p.
7. Hermann M, Scholmerich J, Straub R. Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes *in vitro*: a short tabular data collection. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:166-86.
8. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Feb;38(1):141-60. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.013.

9. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Nov;15(6):567-79. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283594978.
10. Komisarenko YI. Study of the effects of vitamin E on vitamin D3, mineral and carbohydrate metabolism in experimental diabetes mellitus. *Endocrinologia*. 2012;17(1):61-64. (in Ukrainian).
11. Komisarenko YI. Vitamin D and its Role in the Regulation of Metabolic Disorders in Diabetes Mellitus. *Liky Ukraini'ny*. 2013;(4):51-54. (In Ukrainian).
12. Khomenko AV. Cholecalciferol hydroxylation in rat hepatocytes under the influence of prednisolone. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2013;85(3):90-95. (in Ukrainian).
13. Maidannik VG. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike vitamin D-defitsitnogo rakhita u detei [Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D-deficiency rickets in children]. Kyiv; 2014. 58 p. (in Russian).
14. Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Cozzolino M. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014 Mar;12(2):339-49.
15. Mestres J. Structure conservation in cytochromes P450. *Proteins*. 2005 Feb 15;58(3):596-609. doi: 10.1002/prot.20354.
16. Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Jan 6;368(1612):20120431. doi: 10.1098/rstb.2012.0431.
17. Parekh AK, Kronick R, Tavenner M. Optimizing health for persons with multiple chronic conditions. *JAMA*. 2014 Sep 24;312(12):1199-200. doi: 10.1001/jama.2014.10181.
18. Povoroznyuk VV, Balatska NI. Vitamin D Deficiency in the Population of Ukraine and the Risk Factors for its Development. *Bol', sustavy, pozvonočnik*. 2012;(8):5-11. (in Ukrainian).
19. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct;12(4):647-68. doi: 10.1111/mcn.12210.
20. Slominski AT, Kim TK, Li W, Yi AK, Postlethwaite A, Tuckey RC. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:28-39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.012.
21. Sørnes S, Bjørø T, Berg JP, Torjesen PA, Haug E. Calcitriol attenuates the basal and vasoactive intestinal peptide-stimulated cAMP production in prolactin-secreting rat pituitary (GH4C1) cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1994 May;101(1-2):183-8.
22. Semin SG, Volkova LV, Moiseev AB, Nikitina NV. Prospects for the study of the biological role of vitamin D. *Pediatrics*. 2012;91(2):122-131. (in Russian).
23. Spirichev VB. About biological effects of vitamin D. *Pediatrics*. 2011;90(6):113-119. (in Russian).
24. Singh RJ, Taylor RL, Reddy GS, Grebe SK. C-3 epimers can account for a significant proportion of total circulating 25-hydroxyvitamin D in infants, complicating accurate measurement and interpretation of vitamin D status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3055-61. doi: 10.1210/jc.2006-0710.
25. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):741-9. doi: 10.1530/EJE-11-0134.
26. Yip YL, Famiglietti M, Gos A, et al. Annotating single amino acid polymorphisms in the UniProt/Swiss-Prot knowledgebase. *Hum Mutat*. 2008 Mar;29(3):361-6. doi: 10.1002/humu.20671.

Отримано 20.01.2018

Николова О.М., Яковлева О.А.

Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова, г. Винниця, Україна

### Разнонаправленные векторные пути метаболизма витамина D как модификаторы его взаимодействия с лекарственными средствами

**Резюме. Актуальность.** Коморбидная патология, присутствующая лицам пожилого и старческого возраста, приводит к полипрагмазии лекарственных средств (ЛС). Ведущую роль в метаболизме ЛС играет система CYP450. Особое значение имеет применение витамина D у гериатрических больных с учетом их возрастных особенностей метаболизма. **Целью** обзора был анализ международного современного информационного контента по взаимодействию витамина D с системой метаболизма ЛС. **Материалы и методы.** Проведен анализ современных научных источников. **Результаты.** В настоящее время описано более 11 500 белков системы CYP. В метаболизме медикаментов принимают участие следующие шесть: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, которые обеспечивают биотрансформацию лекарств через окисление. CYP450 — гемопротеины, которые обес-

печивают связывание молекулы субстрата с активированием оксигенов, приводя к образованию окисления, более гидрофильного продукта и молекулы воды. Недостаточность гидроксидирующей способности печени и почек может приводить к D-гиповитаминозу в организме больных. За метаболизм витамина D отвечают CYP11A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что через эти цитохромы метаболизируется ряд других ЛС, которые могут выступать как их ингибиторами, так и индукторами. **Выводы.** Система цитохрома P450 влияет на формирование метаболитов витамина D. С учетом физиологических путей его метаболизма формируются разнонаправленные результаты взаимодействия.

**Ключевые слова:** цитохром P450; витамин D; взаимодействие; метаболизм

O.M. Nikolova, O.A. Yakovleva

M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine

### Multidirectional vector pathways of vitamin D metabolism as modifiers of its interaction with drugs

**Abstract. Background.** The comorbid pathology characteristic of the elderly and senile people may lead to polypharmacy. The leading role in the metabolism of drugs is played by the cytochrome (CY) P450 system. The use of vitamin D in geriatric patients is of particular importance taking into account their age-specific features of metabolism. The purpose of the review was to analyse the international contemporary information content on the interaction of vitamin D with the system of metabolism of the drugs. **Materials and methods.** Analysis of American and European scientific sources was performed. **Results.** More than 11,500 proteins of the CYP system are currently described. In the metabolism of medicines, the following six are involved: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, which provide biotransformation of drugs through oxidation. CYP450 is a he-

moprotein that provides binding of the substrate molecules with activation of oxygens, resulting in the formation of oxidation, a more hydrophilic product and water molecule. The insufficiency of hydroxylation capacity of the liver and kidneys can lead to D-hypovitaminosis in the body of patients. CYP11A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1 are responsible for vitamin D metabolism. Conducted studies have shown that these cytochromes metabolize a number of other drugs that can act as their inhibitors and inducers. **Conclusions.** The system of cytochrome P450 influences the formation of vitamin D metabolites. Taking into account the physiological ways of its metabolism, multidirectional results of interaction are formed.

**Keywords:** cytochrome P450; vitamin D; interaction; metabolism