Для корреспонденции
Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-30
E-mail: kodentsova@ion.ru
https://orcid.org/0000-0002-5288-1132

Коденцова В.М.[1], Жилинская Н.В.[1], Салагай О.О.[2], Тутельян В.А.[1, 3]

Специализированные витаминно-минеральные комплексы для лиц, находящихся в экстремальных условиях

Specialized vitamin-mineral supplements for persons in extreme conditions

Kodentsova V.M.[1], Zhilinskaya N.V.[1], Salagay O.O.[2], Tutelyan V.A.[1, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация
[2] Министерство здравоохранения Российской Федерации, 127051, г. Москва, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119435, г. Москва, Российская Федерация

[1] Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation
[2] Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russian Federation
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119435, Moscow, Russian Federation

Мониторинг состояния фактического питания различных групп населения Российской Федерации свидетельствует о наличии выраженных дефицитов эссенциальных микронутриентов, прежде всего витаминов и биологически активных веществ. Дефицит микронутриентов является фактором риска развития ряда состояний (тревожность, депрессия и др.) и неинфекционных

Финансирование. Научно-исследовательская работа проведена за счет субсидий на выполнение темы по прикладным научным исследованиям № FGMF-2022-0008.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.
Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – все авторы; сбор, анализ материала, формирование таблиц, визуализация данных – Коденцова В.М., Жилинская Н.В.; написание текста – Коденцова В.М.; редактирование – Тутельян В.А., Жилинская Н.В., Салагай О.О.; ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.
Для цитирования: Коденцова В.М., Жилинская Н.В., Салагай О.О., Тутельян В.А. Специализированные витаминно-минеральные комплексы для лиц, находящихся в экстремальных условиях // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 6. С. 6–16. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-6-16
Статья поступила в редакцию 23.09.2022. **Принята в печать** 10.10.2022.

Funding. The study was carried out at the expense for the implementation of the theme of applied research No. FGMF-2022-0008.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Contribution. The concept and design of the study – all authors; collection, analysis of the material, table formation, data visualization – Kodentsova V.M., Zhilinskaya N.V.; writing the text – Kodentsova V.M.; editing – Tutelyan V.A., Zhilinskaya N.V., Salagay O.O.; responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.
For citation: Kodentsova V.M., Zhilinskaya N.V., Salagay O.O., Tutelyan V.A. Specialized vitamin-mineral supplements for persons in extreme conditions. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (6): 6–16. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-6-6-16 (in Russian)
Received 23.09.2022. **Accepted** 10.10.2022.

заболеваний (сердечно-сосудистые, нарушения когнитивных и нервно-мышечных функций), снижает эффективность лечения травм и ран, а также ведет к негативному действию на систему антиоксидантной защиты организма и к более выраженному ответу на стрессорное воздействие. Для предотвращения долгосрочных последствий в первую очередь обычно оказывают психологическую помощь, не всегда уделяя должное внимание полноценному питанию.

***Цель** – обоснование и разработка витаминно-минеральных комплексов (ВМК) специального назначения для восстановления нарушенных функций у различных групп населения в условиях экстремальных ситуаций, в том числе находящихся в зонах специальной военной операции.*

***Материал и методы.** Поиск литературы по проблеме за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Google Scholar, ResearchGate, PubMed по ключевым словам: «витамины группы В», «витаминно-минеральные комплексы», «военнослужащие», «настроение», «эффективность», «B vitamins», «depression», «refugees», «military personnel», «mood», «multivitamin», «conflict», «efficiency».*

***Результаты**. В экстремальных условиях при состояниях высокого физиологического напряжения (повышении физической и нервно-психической нагрузки) потребность в микронутриентах возрастает. Обнаруживается обратная ассоциация между обеспеченностью микронутриентами и развитием симптомов депрессии, нарушением сна. Анализ данных по применению ВМК разного композиционного состава в питании населения и сотрудников силовых структур показал эффективность их приема для всех лиц, находящихся в зоне военных конфликтов. При этом ВМК должен содержать полный набор витаминов в дозах, составляющих для витаминов группы В 200–300% от рекомендуемой нормы потребления (РНП), для витамина D и остальных витаминов – в дозе 100%, магния, цинка, йода, железа – в дозах до 50% от РНП. Прием ВМК такого состава в течение 1–6 мес обеспечивает повышение концентрации витаминов и антиоксидантной активности сыворотки крови, приводит к улучшению показателей функциональной адаптации и военно-профессиональной работоспособности, повышает показатели самооценки здоровья, уменьшает симптомы стресса и тревожности, способствует повышению настроения.*

***Заключение**. Доказана целесообразность включения ВМК специального назначения в питание как военнослужащих, так и всего населения в зоне специальной военной операции. Обогащение рациона микронутриентами является надежной немедикаментозной профилактикой нарушений здоровья, обусловленных воздействием стресса в экстремальной ситуации.*

***Ключевые слова**: витамины; витаминно-минеральные комплексы; коррекция микронутриентной недостаточности; военнослужащие; стресс; эффективность*

Monitoring the actual nutrition of various groups of the population of the Russian Federation indicates the presence of pronounced deficiencies of essential micronutrients, and above all vitamins and biologically active compounds. Deficiency of many micronutrients is a risk factor for the development of a number of conditions (anxiety, depression, etc.) and non-communicable diseases (cardiovascular, cognitive and neuromuscular disorders). It reduces the effectiveness of the treatment of injuries and wounds, and also leads to a negative effect on the antioxidant protection of the body and a more pronounced response to stress. To prevent long-term consequences, the population is primarily provided with psychological assistance, not always paying due attention to healthy nutrition.

***The aim** of the research was to substantiate and develop vitamin-mineral supplements (VMS) for special purposes to restore impaired functions in various population groups in extreme situations, including those located in the zones of a special military operation.*

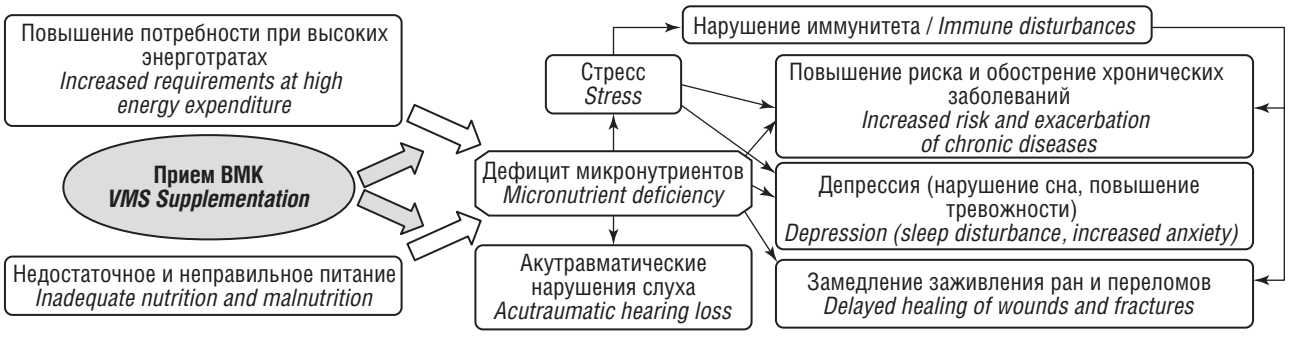
***Material and methods.** A review of the literature on the problem in recent years was carried out using the databases of the RSCI, Google Scholar, ResearchGate, PubMed by the keywords "B vitamins", "vitamin-mineral supplement", "military personnel", "mood", "efficiency", "depression", "refugees", «multivitamin», «conflict», "efficiency".*

***Results.** In an emergency situation, under conditions of high physiological (physical and neuropsychiatric) stress, the requirements in micronutrients increase. An inverse association between micronutrient status and the development of symptoms of depression, sleep disturbance has been found. The analysis of the data on the administration of VMS with different composition in the nutrition of the population and law enforcement officers showed the effectiveness of its intake for all persons in the zone of military conflicts. At the same time, VMS should contain a complete set of vitamins, in doses for B vitamins 200–300% of the recommended daily intake (RDI), vitamin D and other vitamins in a dose of 100%, magnesium, zinc, iodine, iron – in doses up to 50% of RDI. The administration of such VMS for 1–6 months provides an increase in blood serum vitamin level and antioxidant activity, leads to an improvement in functional adaptation and military professional performance, increases self-esteem of health, reduces symptoms of stress and anxiety, improves the mood.*

***Conclusion.** The expediency of including VMS for special purposes in the nutrition of both military personnel and the entire population in the zone of military conflict has been proved. Enrichment of the diet with micronutrients is a reliable non-drug prevention of health disorders caused by stress in emergency.*

***Keywords:** vitamins; vitamin-mineral supplements; correction of micronutrient deficiencies; military personnel; stress; efficiency*

Стресс, травмы и психические расстройства, вызванные нарушением привычного образа жизни, в период военных конфликтов часто приводят к развитию ряда нейропсихиатрических нарушений. К ним относятся нарушение сна (нарушения циркадных ритмов), повышенная тревожность, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство [1]. Артериальную гипертонию военного времени, развивающуюся у военнослужащих и гражданских лиц во время боевых действий, даже выделяют в отдельную группу [2]. Воздействие шума высокой интенсивности приводит к нарушению микроциркуляции во внутреннем ухе и развитию гипоксии, изменению биоэнергетических процессов в клетке, накоплению активных форм кислорода и азота, что повышает риск развития акутравматического повреждения органа слуха [3]. Кроме того, среди эвакуированного населения имеются травмированные, раненые, лица в послеоперационном периоде. Причиной анемии, помимо недостаточного потребления железа с пищей, может быть высокая кровопотеря у раненых.



Причины и последствия дефицита микронутриентов в экстремальных условиях

ВМК – витаминно-минеральные комплексы.

Causes and consequences of micronutrient deficiency in extreme conditions

VMS – vitamin-mineral supplements.

У военнослужащих – участников спецопераций (*n*=73) в районах со сложной оперативной обстановкой – возникает иммунная дисфункция, выражающаяся в снижении синтеза и дифференцировки Т-лимфоцитов, значительном уменьшении числа В-лимфоцитов при их сохраненной антителопродуцирующей способности [4].

Для предотвращения долгосрочных последствий перечисленных симптомов и состояний населению в первую очередь оказывают психологическую помощь, не всегда уделяя должное внимание питанию. 20-дневная медико-психологическая реабилитация военнослужащих – участников спецопераций в условиях санатория приводила к нормализации показателей иммунного статуса, за исключением функциональной активности клеток натуральных киллеров и моноцитов [4].

На рисунке схематически представлены последствия, возникающие в экстремальных условиях, на которые усугубляющее действие оказывает дефицит микронутриентов.

Дефицит многих микронутриентов сам по себе является фактором риска развития ряда состояний (тревожность, депрессия и др.) и неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, нарушения когнитивных и нервно-мышечных функций), а также он снижает эффективность лечения травм и ран [5]. Известно, что дефицит отдельных микронутриентов, а тем более множественная микронутриентная недостаточность (витамины A, D, E, C, группы B, цинк, железо, селен, магний, медь, фосфор) приводит к ослаблению иммунного ответа [6].

Для устранения недостатка микронутриентов используют витаминно-минеральные комплексы (ВМК) или содержащие микронутриенты специализированные пищевые продукты. В связи с этим **целью** настоящего исследования было выявить роль недостаточности микронутриентов в нарушениях функций организма у населения, находящегося в зонах специальной военной операции, а также оценить возможности применения ВМК для восстановления нарушенных функций.

Поиск существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, Google Scholar, ResearchGate, PubMed по ключевым словам: «витамины группы B», «витаминно-минеральные комплексы», «военнослужащие», «настроение», «эффективность», «B vitamins», «depression», «refugees», «military personnel», «mood», «multivitamin», «conflict», «efficiency».

Микронутриентная обеспеченность разных групп населения

Множественная микронутриентная недостаточность характерна для всех групп населения России. У военнослужащих выявляются такие же состояния, характеризующиеся сочетанным недостатком витаминов вне зависимости от сезона года. Недостаточность микронутриентов у военнослужащих развивается при несоответствии потребления пищи энергетическим тратам организма при длительных маршах в неблагоприятных климатических и метеорологических условиях (жара, холод, сырость) [7, 8]. Потребление большого количества пищи за 1 раз, еда всухомятку, поспешная еда также приводят к нарушению усвоения витаминов.

Так, среди сотрудников правоохранительных органов, жителей Республики Коми, часть из которых была командирована в зону боевых действий, частота обнаружения гиповитаминозов A и E составила около 50%, недостаток витаминов B_1 и B_2 имели около 35%, витамина C – 24% [9]. Дефицит витамина D был выявлен у 75% обследованных военнослужащих (*n*=40), проходящих службу в условиях Северо-Запада России, и у 95% лиц, проживающих более 5 лет в Североморске (*n*=61) [10]. При обследовании 92 военнослужащих в возрасте от 20 до 50 лет, проходящих службу в Арктическом регионе, находящихся на лечении в кардиологическом отделении Военно-морского клинического госпиталя Северного флота, не обнаружено ни одного человека с достаточным уровнем обеспеченности витамином D, вне зависимости

от наличия или отсутствия гипертонической болезни, ишемической болезни или других сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Дефицит (по уровню в крови) витамина D и фолатов обнаруживался примерно у половины обследованных, витамина B_2 – у 40%, B_{12} – у 30%, A и E – почти у 90% среди 156 обследованных военнослужащих по призыву соматически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет. При этом частота обнаружения дефицита витамина B_1 увеличивалась с 28% в осенний период до 67% в весенний период, доля лиц с дефицитом витамина C – с 51 до 78% [12]. Военнослужащие более восприимчивы к дефициту витаминов вследствие их частого пребывания в суровых условиях и высокого уровня физической активности.

Опыт стран, принимающих беженцев, показывает, что вынужденные переселенцы могут иметь сочетанную белково-энергетическую и микронутриентную недостаточность [13]. Это обусловлено недостаточным и неправильным питанием, снижением объема потребляемой пищи, сопровождающимся пропорциональным уменьшением поступления витаминов, минеральных и биологически активных веществ. В результате достаточно быстро в течение 2–6 нед происходит «вымывание» из организма витаминов, т.е. развитие или усугубление исходно существующей микронутриентной недостаточности [12, 14]. Пребывание мирного населения в течение длительного времени в подвалах в отсутствие солнечной инсоляции нарушает эндогенный синтез витамина D.

Недостаток микронутриентов в пище – фактор, влияющий на состояние организма в экстремальных условиях

Оптимальное количество каждого витамина группы B необходимо для нормального гликолиза и функционирования дыхательной цепи, так как дефицит любого из них ограничивает скорость продукции энергии [15]. Магний играет исключительную роль в синтезе и утилизации аденозинтрифосфата, биологически функциональная форма которого представляет собой комплекс с магнием. Среди 40 белков, входящих в дыхательную цепь митохондрий, 6 белков содержат гемовое железо, а 6 являются железо-серными. Недостаток в питании магния приводит к нарушению сна, гиперэмоциональности, связан с повышенной выработкой свободных радикалов кислорода, повышенными уровнями маркеров воспаления и провоспалительных молекул [интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли α и др.] [16], снижает образование активной формы витамина D [17].

В ходе обследования новобранцев Королевской морской пехоты Великобритании в ходе 32-недельной учебной программы доказана роль недостаточной обеспеченности витамином D (сниженный уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови) в возникновении стрессовых переломов и, следовательно, профилактического приема витамина D в качестве стратегии снижения риска травматизма [18]. Дефицит магния является фактором риска депрессивных состояний [16, 19].

Более низкие уровни в сыворотке крови витаминов C, D и каротиноидов ассоциировались с нарушениями продолжительности сна (5–6 ч в сутки и менее 4 ч в сутки) [20]. При анализе результатов обследования немецкой популяции в рамках LIFE-Adult-Study, включавшей 10 000 участников в возрасте от 18 до 80 лет, были обнаружены отрицательные корреляции между уровнем витамина D в сыворотке крови, симптоматикой депрессии (по шкале самооценки) и 3 маркерами воспаления (C-реактивный белок, ИЛ-6, лейкоциты), которые также положительно ассоциировались с симптомами депрессии [21].

В исследовании взаимосвязи между потреблением витаминов у 1634 пожилых японцев (65 лет и старше) и симптомами депрессии (по результатам опросника) было выяснено, что потребление витаминов и каротиноидов (α-токоферола, K, C, группы B и криптоксантина), за исключением витаминов A (ретинол, β-каротин) и D, было ниже среди пациентов с депрессией, доля которых составила 26,7%, чем у лиц без депрессии [22]. При этом ассоциативные связи между дефицитом витаминов в питании и депрессивными симптомами наблюдались у женщин и пожилых участников с избыточной массой тела [22]. Недавний зонтичный обзор метаанализов выявил обратную связь между содержанием цинка в рационе и заболеваемостью депрессией [23]. У большинства пациентов молодого возраста с депрессиями и дефицитом витамина D чаще проявляется риск суицидального поведения [24]. Эмоционально-психические расстройства чаще встречались у медицинских сестер с более низким потреблением витаминов B_6 и B_{12} [25].

Потребление фолатов на уровне ниже физиологической потребности (<200 мкг/сут) коррелирует с повышенным риском потери слуха по сравнению с лицами, потребляющими 200–399 мкг/сут этого витамина [26].

Увеличение потребности в витаминах в экстремальных условиях при состояниях высокого физиологического напряжения (повышении физической и нервно-психической нагрузки), при ранениях, ожогах, травмах, стрессах приводит к развитию недостатка микронутриентов [7, 27]. Развитие стресса вне зависимости от его причины (холодовой, повышенная физическая нагрузка, эмоциональной) приводит к ухудшению обеспеченности витаминами-антиоксидантами (витамины E, A, C), а недостаток витаминов вызывает более выраженное негативное действие на систему антиоксидантной защиты организма [28].

Эффективность применения отдельных микронутриентов и витаминно-минеральных комплексов в экстремальных условиях

Большинство исследований посвящено оценке эффективности какого-либо 1 или 2 микронутриентов. Эффективность лечения депрессии селективными ин-

гибиторами серотонина повышалась на фоне дополнительного потреблении 25 мг/сут сульфата цинка [29]. Ежедневный прием пациентами с ожирением или избыточной массой тела по 30 мг цинка в форме глюконата или 2000 МЕ витамина D либо их сочетания в течение 12 нед оказал значительное положительное влияние на симптомы депрессии [30]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что прием цинка в течение 8–12 нед значительно снижал симптомы депрессии у пациентов [31]. Показано, что витамины А и фолиевая кислота, магний и йод способствуют улучшению слуха в популяции, подверженной риску нарушений слуха, а также замедляют прогрессирование таких нарушений [32]. Недавний систематический обзор показал, что дополнительный прием витамина B_{12} и фолиевой кислоты может оказать протекторное действие от профессиональной потери слуха [33]. Прием в течение 12 нед по 2000 МЕ/сут витамина D привел к повышению концентрации в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D у военнослужащих мужчин, при совместном приеме по 800 МЕ витамина D и 2000 мг кальция произошло снижение частоты стрессовых переломов на 20% у женщин-новобранцев военно-морского флота США [34].

Гораздо реже встречаются исследования, посвященные эффективности применения ВМК, особенно содержащих физиологические дозы витаминов и минеральных веществ (табл. 1).

Анализ результатов большого национального опроса по всей территории США показал, что, согласно самооценке здоровья, у взрослых, принимающих ВМК (*n*=4933), общее состояние здоровья было на 30% лучше, чем у взрослых, не применяющих ВМК (*n*=16 670), несмотря на отсутствие видимых различий в клинически измеримых показателях здоровья [36].

По результатам метаанализа 12 плацебо-контролируемых исследований с участием здоровых взрослых прием в течение от 4 нед (4–24 нед) мультивитаминных комплексов, содержащих не менее 3 витаминов группы В, в основном в дозе 200–1000% от РНП, сопровождался улучшением настроения, особенно выраженным в группах населения с исходно неадекватным пищевым статусом и плохим настроением [37].

Согласно метаанализу 8 рандомизированых плацебо-контролируемых исследований с участием здоровых взрослых прием в течение 28–90 дней ВМК, содержащих либо полный набор витаминов и комбинацию витаминов группы В в высоких дозах (примерно 10-кратное превышение РНП) и 3 или менее минеральных веществ (кальций, магний, цинк), либо содержащих витамины группы В в умеренно повышенных дозах (300% от РНП), но с более широким набором минеральных веществ (до 13), благоприятно влиял на настроение и устранение легких психических симптомов [40]. При этом эффект был более выраженным у ВМК с более высоким содержанием витаминов группы В. Был сделан вывод о том, что ВМК способствуют улучшению симптоматики депрессии и могут использоваться в качестве дополнения к терапии антидепрессантами.

Ежедневный прием комплекса из 8 витаминов группы В в течение 6 нед в дозе, примерно в 2,5 раза превышающей РНП, сопровождался повышением уровня витаминов в сыворотке крови, снижением уровня гомоцистеина, повышением активности пероксидазы и антиоксидантной способности сыворотки крови [14].

Прием ВМК в течение 8 нед здоровыми студентами 18–22 лет (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) приводил к снижению уровня кортизола в слюне, а также показателей депрессии и стресса [44]. Доказано, что прием в течение 8–16 нед ВМК, содержащих не менее 10 микронутриентов, защищает население от проблем психического здоровья (тревога, стресс, депрессия и когнитивные расстройства или жалобы на память) [37].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что включение в рацион женщин (*n*=15) в течение 10 нед по 1 капсуле, содержащей 7 мг цинка и 8 витаминов (А, D, B_1, B_2, B_6, B_{12}, ниацин и фолиевая кислота) в дозе, составляющей 50% от РНП, сопровождалось увеличением концентрации в сыворотке крови цинка и снижением враждебности и уныния по сравнению с показателями женщин (*n*=15), принимавших только витамины в такой же дозе [39].

Значительно меньше исследований, посвященных изучению применения ВМК у военнослужащих. Обследование витаминного статуса одних и тех же сотрудников правоохранительных органов до (ноябрь) и после (март) командировки в зону боевых действий, в период которой они ежедневно принимали ВМК, содержащий примерно 1 суточную норму потребления витаминов А, Е и витаминов группы В (B_1, B_2, B_6), показало, что произошло значительное снижение количества обследованных с недостатком витаминов А, Е, С, но увеличение доли лиц с дефицитом витамина B_1 [9].

Проведенные в США исследования взаимосвязи приема ВМК и настроения военнослужащих (*n*=5536) показали, что лица, потреблявшие ВМК, чаще по сравнению с теми, кто не принимал ВМК, отзывались о своем общем состоянии здоровья, уровне физической подготовки и настроении как об отличном или хорошем ($p<0,05$) [41].

Обследование китайских артиллеристов (*n*=240) после 4-недельных полевых учений показало, что ухудшились показатели клеточного иммунитета, изменился гормональный статус, усилилось напряжение. Прием в течение 1 нед ВМК, содержащего примерно 30–50% от РНП витаминов D, B_1, B_2, B_6, фолиевой кислоты, Е, 150% витамина С, а также 25–30% кальция, железа, цинка и селена, способствовал восстановлению показателей гормонального и иммунного статуса, сопровождался уменьшением сонливости, злости, усталости, беспокойства, напряжения по сравнению с участниками, получавшими плацебо [43].

Прием ВМК, содержащего 6 витаминов (А, С, B_1, B_2, B_6, ниацин) в дозе, не превышающей РНП, на фоне котлового питания военнослужащими (*n*=64) внутрен-

Таблица 1. Клиническая эффективность применения витаминно-минеральных комплексов (ВМК) разного композиционного состава

Table 1. *Clinical efficacy of vitamin-mineral supplements (VMS) of different composition*

Состав ВМК *VMS composition*	Дозы, % от РНП# *Doses, % of RDA#*	Срок приема *Duration of supplementation*	Эффект *Effect*
Условно здоровые взрослые / *Healthy adults*			
ВМК / *VMS*	100%	Регулярно / *Regularly*	Самооценка состояния здоровья *Self-reported health status* ↑ [36]
ВМК, содержащие ≥10 микронутриентов *VMS containing ≥10 micronutrients*	100%	8–16 нед / *8–16 weeks*	Тревога ↓, стресс ↓, депрессия ↓, жалобы на память ↓ *Anxiety ↓, stress ↓, depression ↓, memory complaints ↓* [37]
ВМК, содержащие >3 витаминов группы В *VMS, containing >3 B vitamins*	Витамины группы В – 200–1000% / *B vitamins – 200–1000%*	4–24 нед / *4–24 weeks*	Самооценка состояния здоровья ↑, физическая подготовка ↑, настроение ↑ *Self-assessment of health status ↑, physical fitness ↑, mood ↑* [38]
Полный набор витаминов и сочетание витаминов группы В, Ca, Mg и Zn *A complete set of vitamins and a combination of B vitamins, Ca, Mg, Zn*	Витамины группы В – 1000%, остальные – 100% *B vitamins – 1000%, others – 100%*	4–13 нед / *4–13 weeks*	Настроение ↑, легкие психические симптомы ↓ *Mood ↑, mild mental symptoms ↓* [39]
Полный набор витаминов и комбинация витаминов группы В, до 13 минеральных веществ *A complete set of vitamins and a combination of B vitamins, up to 13 minerals*	Витамины группы В – 300%, остальные – 100% *B vitamins – 300%, others – 100%*	3–4 нед / *3–4 weeks*	Настроение ↑, легкие психические симптомы ↓ *Mood ↑, mild mental symptoms ↓* [40]
8 витаминов группы В *8 B vitamins*	250%	6 нед / *6 weeks*	Уровень витаминов в сыворотке крови ↑, гомоцистеин ↓, активность пероксидазы ↑, антиоксидантная способность сыворотки крови ↑ *Vitamin blood serum level ↑, homocysteine ↓, peroxidase activity ↑, antioxidant capacity of blood serum ↑* [14]
8 витаминов (A, D, B_1, B_2, B_6, B_{12}, ниацин и фолиевая кислота) *8 vitamins (A, D, B_1, B_2, B_6, B_{12}, niacin and folic acid)*	Витамины – 50%, Zn – 47% *Vitamins – 50%, Zn – 47%*	10 нед / *10 weeks*	Zn в сыворотке крови ↑, враждебность ↓, уныние ↓ *Serum Zn ↑, hostility ↓, despondency ↓* [39]
Сотрудники силовых структур / *Law enforcement officers*			
ВМК*, содержащий 6 витаминов (A, C, B_1, B_2, B_6, ниацин) *VMS* containing 6 vitamins (A, C, B_1, B_2, B_6, niacin)*	100%	4 мес / *4 months*	Недостаток витаминов A ↓, E ↓, B_1 ↑ *Lack of vitamins A ↓, E ↓, B_1 ↑* [9]
ВМК** / *VMS***	100%	Регулярно / *Regularly*	Состояние здоровье ↑, настроение ↑, координированность ↑, согласованность действий *State of health ↑, mood ↑, coordination ↑, coherence of actions [41]*
ВМК***, содержащий 6 витаминов (A, C, B_1, B_2, B_6, ниацин) *VMS*** containing 6 vitamins (A, C, B_1, B_2, B_6, niacin)*	62–117%	6–8 мес / *6–8 months*	Показатели функциональной адаптации ↑, военно-профессиональная работоспособность ↑ *Indicators of functional adaptation ↑, military professional performance ↑ [42]*
7 витаминов (D, B_1, B_2, B_6, фолиевая кислота, E, C), Ca, Fe, Zn, Se **** *7 vitamins (D, B_1, B_2, B_6, folic acid, E, C), Ca, Fe, Zn, Se *****	Витамины и минеральные вещества – 30–50%, витамин C – 150% *Vitamins and minerals 30–50%, vitamin C – 150%*	1 нед / *1 week*	Сонливость ↓, злость ↓, усталость ↓, беспокойство ↓, напряжение ↓, показатели иммунного статуса ↑ *Drowsiness ↓, anger ↓, fatigue ↓, anxiety ↓, tension ↓, immune status indicators ↑ [43]*

*Примечание. ↓ – уменьшение; ↑ – увеличение; РНП – рекомендуемая норма потребления; * – сотрудники правоохранительных органов после командировки в зону боевых действий; ** – военнослужащие США; *** – военнослужащие внутренних войск МВД Донецкой народной республики, имеющие стаж подземного труда по основным специальностям угольных шахт не менее 10 лет; **** – китайские артиллеристы после 4-недельных учений; # – МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [35].*

*Note. ↓ – decrease; ↑ – increase; RDA – Recommended Dietary Allowance; * – law enforcement officers after a business trip to the combat zone; ** – US servicemen; *** – servicemen of the internal troops of the Ministry of Internal Affairs of the Donetsk People's Republic, with experience of underground work in the main specialties of coal mines for at least 10 years; **** – Chinese artillerymen after a 4-week exercise; # – Guidelines 2.3.1.0253-21 «Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation» [35].*

Таблица 2. Состав витаминно-минерального комплекса специального назначения

Table 2. *The composition of the vitamin-mineral supplement for special purposes*

Микронутриент / *Micronutrient*	Содержание, мг / *Content, mg*	% РНП# / *% RDA#*
Витамины / *Vitamins*		
B_1	3,0–6,0	200–300
B_2	3,6–5,4	200–300
B_3	40–60	200–300
B_5	10–15	200–300
B_6	4,0–6,0	200–300
B_7	1,0–1,5	200–300
B_9	0,8–1,2	200–300
B_{12}	0,006–0,009	200–300
A	0,8	100
E	15	100
C	100	100
D_3	0,015 (600 МЕ)	100
K_1	0,12	100
Минеральные вещества / *Minerals*		
Mg	210	50
Zn	12,0	50
I	0,075	50
Fe	7,0	50

Примечание. РНП – рекомендуемая норма потребления; # – МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [35].

Note. RDA – Recommended Dietary Allowance; # – Guidelines 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation" [35].

них войск МВД Донецкой народной республики в период выполнения служебно-боевых задач вне места постоянного расположения подразделения, через 6 мес привел к увеличению доли лиц, имеющих хороший уровень адаптации кардиореспираторного комплекса (до 90,6 против 0% до коррекции витаминной обеспеченности) [42]. Через 8 мес витаминной коррекции доля военнослужащих, отнесенных к группе с уровнем удовлетворительной адаптации, составила 46,8%, улучшились показатели физической подготовки (подтягивание на перекладине, бег на 100 м и 5 км), увеличились показатели выносливости [42].

Комплексное лечение беженцев в Косовском реабилитационном центре, наряду с еженедельными индивидуальными 60-минутными сеансами когнитивно-поведенческой терапии, индивидуальными дыхательными упражнениями и групповой физиотерапией, включало прием ВМК, содержащего 13 витаминов в дозе 25–67% от РНП и 9 минеральных веществ в дозе 16–100% от РНП [45].

Разработка ингредиентного состава специализированного витаминно-минерального комплекса

При разработке ВМК целевого назначения учитывали состояние организма (исходный витаминно-минеральный статус, глубину дефицита, роль недостатка отдельных витаминов в развитии стресса и/или патологического процесса), множественный характер микронутриентной недостаточности, зависимость эффективности коррекции от дозы и формы включенных в ВМК витаминов и минеральных веществ [46].

Микронутриенты присутствуют в пище в небольших количествах, действуют согласованно, взаимодействуя друг с другом и другими пищевыми веществами. Взаимодействие витаминов заключается прежде всего в том, что каждый витамин в организме должен превратиться в свою активную (чаще всего коферментную) форму под действием ферментов, активность которых зависит от обеспеченности другими витаминами [47].

Для проявления влияния на биохимические и физиологические процессы в организме требуется время ожидания (в зависимости от микронутриента от короткого до длительного) [48]. Прием более высоких доз витаминов позволяет достичь оптимизации микронутриентного статуса организма за более короткий срок, а наличие в составе ВМК всех витаминов даст возможность быстрее восстановить до адекватного уровня обеспеченность организма витаминами из состояния множественной микронутриентной недостаточности [27]. Именно для этих целей применимы ВМК с высоким содержанием витаминов, составляющим до 300% от физиологической потребности (для витаминов С и Е до 1000%), но не превышающим верхний допустимый уровень потребления в составе специализированной пищевой продукции. Увеличенная потребность в витаминах группы В у военнослужащих вследствие повышенных энерготрат [49] также может быть удовлетворена за счет дополнительного приема ВМК с их высоким содержанием.

Анализ данных (см. табл. 1) свидетельствует о целесообразности включения в состав ВМК специального назначения для лиц, находящихся в условиях специальной военной операции по защите Донбасса, полного набора витаминов, причем витаминов группы В в дозах 200–300% от РНП, витамина D и остальных витаминов в дозе 100% от РНП, а также магния, цинка, йода, железа – в дозах до 50% от РНП (табл. 2).

Что касается витаминов-антиоксидантов, был сделан вывод о том, что использование витаминов А и Е в повышенных дозах, приближающихся к верхнему безопасному уровню потребления [50], населением, не имеющим дефицита этих микронутриентов, нецелесообразно [51]. При этом подчеркивается, что этот вывод не распространяется на высокое потребление фруктов и овощей – источника природных антиоксидантов, которое считается безопасным и полезным [52].

Заключение

При создании рецептуры специализированного пищевого продукта чрезвычайно важно не только обоснованно подобрать его композиционный состав, но и выбрать эффективные дозы биологически активных ингредиентов, обеспечивающие коррекцию недостаточного потребления микронутриентов.

Витамины являются взаимосвязанными, синергетическими микронутриентами, полный потенциал которых достигается, когда они находятся в правильном соотношении друг с другом. Для устранения недостатка микронутриентов необходим прием ВМК с полным набором витаминов и рядом минеральных веществ [53].

При множественной микронутриентной недостаточности дополнительный прием многокомпонентных ВМК с высокой вероятностью окажется полезным для поддержания адаптационного потенциала организма, неврологического и физического здоровья населения и участников боевых действий в ходе специальной военной операции по защите Донбасса. Заживление ран и травм также может быть ускорено за счет оптимизации микронутриентного состава рациона [54].

Обосновано включение в состав ВМК специального назначения для лиц, находящихся в условиях специальной военной операции, полного набора витаминов, причем витаминов группы В в дозах 200–300% от РНП, остальных витаминов – в дозе 100% от РНП, а также магния, цинка, йода, железа – в дозах до 50% от РНП.

В условиях стрессовых ситуаций для поддержания микронутриентного статуса и адаптационного потенциала организма целесообразно применять многокомпонентные ВМК как в качестве самостоятельного продукта, так и путем включения их в состав специализированной пищевой продукции специального назначения, что будет способствовать функциональной активности органов и клеток иммунной системы. Поддержание оптимальной обеспеченности организма микронутриентами обеспечит физическую и умственную работоспособность, стрессоустойчивость, особенно если причиной их снижения был недостаток того или иного микронутриента в рационе.

Сведения об авторах

Коденцова Вера Митрофановна (Vera M. Kodentsova) – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)
E-mail: kodentsova@ion.ru
https://orcid.org/0000-0002-5288-1132
Жилинская Наталия Викторовна (Nataliya V. Zhilinskaya) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)
E-mail: tashenka13@inbox.ru
https://orcid.org/0000-0002-1596-1213
Салагай Олег Олегович (Oleg O. Salagay) – кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения РФ (Москва, Российская Федерация)
E-mail: info@rosminzdrav.ru
https://orcid.org/0000-0002-4501-7514
Тутельян Виктор Александрович (Victor A. Tytelyan) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: tytelyan@ion.ru
https://orcid.org/0000-0002-4164-8992

Литература

1. Jain N., Prasad S., Czárth Z.C., Chodnekar S.Y., Mohan S., Savchenko E. et al. War psychiatry: identifying and managing the neuropsychiatric consequences of armed conflicts // J. Prim. Care Community Health. 2022. Vol. 13. Article ID 21501319221106625. DOI: https://doi.org/10.1177/21501319221106625
2. Симоненко В.Б., Спасский А.А., Михайлов А.А., Овчинников Ю.В., Паценко М.Б., Щур Ю.В. и др. Артериальная гипертензия в экстремальных ситуациях: новый взгляд на старую проблему // Фарматека. 2011. № 14. С. 36–41. URL: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8220

3. Дворянчиков В.В., Кузнецов М.С., Голованов А.Е., Глазников Л.А., Пастушенков А.Л. Современные подходы и перспективные направления в профилактике и лечении повреждения органа слуха шумом высокой интенсивности у военнослужащих // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 1. С. 43–48. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar83176
4. Зайцева Н.С., Багмет А.Д., Цыган В.Н. Иммунная дисфункция у военнослужащих - участников спецопераций и возможности медико-психологической реабилитации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 307–314. DOI: https://doi.org/10.17816/brmma105725
5. Bruins M.J., Van Dael P., Eggersdorfer M. The role of nutrients in reducing the risk for noncommunicable diseases during aging // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 1. Abstr. 85. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11010085
6. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Павлович С.В., Климов В.А., Ладодо О.Б. Возможности витаминно-минеральных комплексов в период пандемии COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2022. № 5. С. 43–52. DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2022.5.43-52
7. Рахимова Д., Аскарова Н. Гиповитаминозы у военнослужащих // Общество и инновации. 2021. Т. 2, № 3/S. С. 90–99.
8. Андриянов А.И., Кириченко Н.Н., Субботина Т.И., Ивченко Е.В., Кравченко Е.В., Сметанин А.Л. и др. Витаминный статус военнослужащих и его коррекция // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3 (55). С. 239–244.
9. Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р. Витаминный статус сотрудников правоохранительных органов при воздействии боевого стресса // Морская медицина. 2018. Т. 4, № 3. С. 57–63. DOI: https://doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-3
10. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Топорков М.М. Уровень витамина D у военнослужащих, проходящих службу в условиях Крайнего Севера Российской Федерации // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 1. С. 64–69. DOI: https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-1-64-69
11. Кабисова В.И., Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Попова В.Б. Дефицит витамина D как фактор кардиометаболического риска военнослужащих в Арктике // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 11. С. 157–160. DOI: https://doi.org/10.37882/2223–2966.2020.11.15
12. Кириченко Н.Н., Закревский В.В., Коновалова И.А., Сметанин А.В., Дарьина Н.И., Плахотская Ж.В. Лабораторная оценка витаминной обеспеченности организма военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4. С. 86–90.
13. Amstutz D., Gonçalves D., Hudelson P., Stringhini S., Durieux-Paillard S., Rolet S. Nutritional status and obstacles to healthy eating among refugees in Geneva // J. Immigr. Minor. Health. 2020. Vol. 22, N 6. P. 1126–1134. DOI: https://doi.org/10.1007/s10903-020-01085-4
14. Lindschinger M., Tatzber F., Schimetta W., Schmid I., Lindschinger B., Cvirn G. et al. A randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic vitamin B complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress, and antioxidant levels // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Vol. 2019. Article ID 6082613. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/6082613
15. Tardy A.L., Pouteau E., Marquez D., Yilmaz C., Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: a narrative review of the biochemical and clinical evidence // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 1. Abstr. 228. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12010228
16. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez L.J. Magnesium in aging, health and diseases // Nutrients. 2021. Vol. 13. P. 463. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13020463
17. Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A. et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. 2018. Vol. 108, N 6. P. 1249–1258. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy274
18. Armstrong R.A., Davey T., Allsopp A.J., Lanham-New S.A., Oduoza U., Cooper J.A. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D status in the pathogenesis of stress fractures in military personnel: an evidenced link to support injury risk management // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 3. Article ID e0229638. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229638
19. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 11. С. 107–111.
20. Otocka-Kmiecik A., Król A. The role of vitamin C in two distinct physiological states: Physical activity and sleep // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 12. Abstr. 3908. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12123908
21. Dogan-Sander E., Mergl R., Willenberg A., Baber R., Wirkner K., Riedel-Heller S.G. et al. Inflammation and the association of vitamin D and depressive symptomatology // Nutrients. 2021. Vol. 13, N 6. Abstr. 1972. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13061972
22. Nguyen T.T.T., Tsujiguchi H., Kambayashi Y., Hara A., Miyagi S., Yamada Y. et al. Relationship between vitamin intake and depressive symptoms in elderly Japanese individuals: differences with gender and body mass index // Nutrients. 2017. Vol. 9, N 12. P. 1319. DOI: https://doi.org/10.3390/nu9121319
23. Xu Y., Zeng L., Zou K., Shan S., Wang X., Xiong J. et al. Role of dietary factors in the prevention and treatment for depression: an umbrella review of meta-analyses of prospective studies // Transl. Psychiatry. 2021. Vol. 11, N 1. Abstr. 478. DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-021-01590-6
24. Дорофейков В.В., Задорожная М.С. Петрова Н.Н., Кайстря И.В. Дефицит витамина D у больных депрессивными расстройствами у молодых лиц Санкт-Петербурга // Остеопороз и остеопатии. 2016. № 2. С. 43–44.
25. Sofyan M., Fitriani D. Y., Friska D., Basrowi R.W., Fuady A. B Vitamins, work-related stress and emotional mental disorders: a cross-sectional study among nurses in Indonesia // Nurs. Open. 2022. Vol. 9, N 4. P. 2037–2043. DOI: https://doi.org/10.1002/nop2.1213
26. Curhan S.G., Stankovic K.M., Eavey R.D., Wang M., Stampfer M.J., Curhan G.C. Carotenoids, vitamin A, vitamin C, vitamin E, and folate and risk of self-reported hearing loss in women // Am. J. Clin. Nutr. 2015. Vol. 102. P. 1167–1175. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.115.10931
27. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витаминно-минеральные комплексы для взрослых с высоким содержанием витаминов // Медицинский алфавит. Больница. 2018. № 2 (31). С. 3–7.
28. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс // Вопросы питания. 2013. Т. 82, № 3. С. 11–18.
29. Nazarinasab M., Behrouzian F., Salmanpour R. Evaluating the effectiveness of zinc sulfate in improving 406 depression symptoms in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors in Golestan 407 Hospital in Ahvaz, Iran // Minerva Psichiatrica. 2017. Vol. 58, N 3. P. 156–161. DOI: https://doi.org/10.23736/S0391-1772.17.01934-3
30. Yosaee S., Soltani S., Esteghamati A., Motevalian A., Tehrani-Doost M., Clark C. et al. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: a phase II, 12-wk, 2 × 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Nutrition. 2020. Vol. 71. Article ID 110601. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110601
31. Yosaee S., Clark C.C.T., Keshtkaran Z., Ashourpour M., Keshani P. Soltani S. Zinc in depression: from development to treatment: a comparative/dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // Gen. Hosp. Psychiatry. 2022. Vol. 74. P. 110–117. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.001
32. Puga A.M., Pajares M.A., Varela-Moreiras G., Partearroyo T. Interplay between nutrition and hearing loss: state of art // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 1. Abstr. 35. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11010035
33. Abbasi M., Pourrajab B., Tokhi M.O. Protective effects of vitamins/antioxidants on occupational noise-induced hearing loss: a systematic review // J. Occup. Health. 2021. Vol. 63, N 1. Article ID e12217. DOI: https://doi.org/10.1002/1348-9585.12217
34. Sivakumar G., Koziarz A., Farrokhyar F. Vitamin D supplementation in military personnel: a systematic review of randomized controlled trials // Sports Health. 2019. Vol. 11, N 5. P. 425–431. DOI: https://doi.org/10.1177/1941738119857717
35. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. 2021. Т 90, № 4. С. 6–19. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19
36. Paranjpe M.D., Chin A.C., Paranjpe I., Reid N.J., Duy P.Q., Wang J.K. et al. Self-reported health without clinically measurable benefits among adult users of multivitamin and multimineral supplements: a cross-sectional study // BMJ Open. 2020. Vol. 10, N 11. Article ID e039119. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039119
37. Comerford K.B. Recent developments in multivitamin/mineral research // Adv. Nutr. 2013. Vol. 4, N 6. P. 644–656.
38. Young L.M., Pipingas A., White D.J., Gauci S., Scholey A. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: effects on healthy and «at-risk» individuals // Nutrients. 2019. Vol. 11. Abstr. 2232. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11092232
39. Sawada T., Yokoi K. Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study // Eur. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 64. P. 331–333.
40. Long S.J., Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis // Psychosom. Med. 2013. Vol. 75, N 2. P. 144–153. DOI: https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31827d5fbd

41. Austin K.G., McGraw S.M., Lieberman H.R. Multivitamin and protein supplement use is associated with positive mood states and health behaviors in US military and coast guard personnel // J. Clin. Psychopharmacol. 2014. Vol. 34, N 5. P. 595–601. DOI: https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000193
42. Чуркин Д.В., Ластков Д.О. Влияние пищевого фактора на показатели функциональной адаптации военнослужащих в зоне локального военного конфликта // Медицина в Кузбассе. 2017. № 1. С. 39–45.
43. Xin L.I., Huang W.X., Lu J.M., Guang Y.A.N.G., Ling F., Lan Y.T. et. al. Effects of a multivitamin/multimineral supplement on young males with physical overtraining: a placebo-controlled, randomized, double-blinded cross-over trial // Biomed. Environ. Sci. 2013. Vol. 26, N 7. P. 599–604. DOI: https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.07.012
44. Brown A.F., Richardson C.M., Newby N., Pulsipher S., Hoene T. Effect of a multi-ingredient supplement designed to regulate mood on physiological and psychological outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Dietary Suppl. 2022. P. 1–12. DOI: https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2077880
45. Wang S.J., Bytyçi A., Izeti S., Kallaba M., Rushiti F., Montgomery E. et al. A novel bio-psycho-social approach for rehabilitation of traumatized victims of torture and war in the post-conflict context: a pilot randomized controlled trial in Kosovo // Confl. Health. 2017. Vol. 10. P. 34. DOI: https://doi.org/10.1186/s13031-016-0100-y
46. Коденцова В.М., Жилинская Н.В., Шпигель Б.И. Витаминология: от молекулярных аспектов к технологиям витаминизации детского и взрослого населения // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 89–99. DOI: https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10045
47. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов // Микроэлементы в медицине. 2020. Т. 21, № 4. С. 3–20. DOI: https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20
48. Mathias M.G., Coelho-Landell C.D.A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomao R.G. et al. Clinical and vitamin response to a short-term multi-micronutrient intervention in Brazilian children and teens: From population data to interindividual responses // Mol. Nutr. Food Res. 2018. Vol. 62, N 6. Article ID 1700613. DOI: https://doi.org/10.1002/mnfr.201700613
49. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батурин А.К., Васильев А.В., Гаппаров М.М.Г., Жилинская Н.В. и др. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 24–34. DOI: https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039
50. Коденцова В.М. Градации уровней потребления витаминов: возможные риски при чрезмерном потреблении // Вопросы питания. 2014. Т. 83, № 3. С. 41–51.
51. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases // Sao Paulo Med. J. 2015. Vol. 133. P. 164–165. DOI: https://doi.org/10.1590/1516-3180.20151332T1
52. Higgins M.R., Izadi A., Kaviani M. Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin E and C supplementation // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. Vol. 17, N 22. Abstr. 8452. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph17228452
53. Dodd F.L., Kennedy D.O., Stevenson E.J., Veasey R.C., Walker K., Reed S. et al. Acute and chronic effects of multivitamin/mineral supplementation on objective and subjective energy measures // Nutr. Metab. (Lond.). 2020. Vol. 17. P. 16. DOI: https://doi.org/10.1186/s12986-020-00435-1
54. Smith-Ryan A.E., Hirsch K.R., Saylor H.E., Gould L.M., Blue M.N. Nutritional considerations and strategies to facilitate injury recovery and rehabilitation // J. Athl. Train. 2020. Vol. 55, N 9. P. 918–930. DOI: https://doi.org/10.4085/1062-6050-550-19

References

1. Jain N., Prasad S., Czárth Z.C., Chodnekar S.Y., Mohan S., Savchenko E., et al. War psychiatry: identifying and managing the neuropsychiatric consequences of armed conflicts. J Prim Care Community Health. 2022; 13: 21501319221106625. DOI: https://doi.org/10.1177/21501319221106625
2. Simonenko V.B., Spassky A.A., Mikhaylov A.A., Ovchinnikov Y.V., Patsenko M.B., Shur Yu.V., et al. Arterial hypertension in extremal situations: a new look at old problem. Farmateka [Pharmateca]. 2011; (14): 36–41. URL: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8220 (in Russian)
3. Dvoryanchikov V.V., Kuznetsov M.S., Golovanov A.E., Glaznikov L.A., Pastushenkov A.L. Modern approaches and promising directions in the prevention and treatment of hearing damage by high-intensity noise in military personnel. Izvestiya Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii [Proceedings of the Russian Military Medical Academy]. 2022; 41 (1): 43–8. DOI: https://doi.org/10.17816/rmmar83176 (in Russian)
4. Zaytseva N.S., Bagmet A.D., Tsygan V.N. Immune dysfunction in millitary personnel participating in special tasks and the possibility of medical and psychological rehabilitation. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2022; 24 (2): 307–14. DOI: https://doi.org/10.17816/brmma105725 (in Russian)
5. Bruins M.J., Van Dael P., Eggersdorfer M. The role of nutrients in reducing the risk for noncommunicable diseases during aging. Nutrients. 2019; 11 (1): 85. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11010085
6. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Pavlovich S.V., Klimov V.A., Ladodo O.B. The abilities of vitamin and mineral supplements during the COVID-19 pandemic. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynegology]. 2022; (5): 43–52. DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2022.5.43-52 (in Russian)
7. Rakhimova D., Askarova N. Hypovitaminosis in military services. Obtshestvo i innovatsii [Society and Innovations]. 2021; 2 (3/S): 90–9. (in Russian)
8. Andriyanov A.I., Kirichenko N.N., Subbotina T.I., Ivchenko E.V., Kravchenko E.V., Smetanin A.L., et al. Vitamin status of soldiers and its correction. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2016; 3 (55): 239–44. (in Russian)
9. Potolitsyna N.N., Boyko E.R. Vitamin status of law enforcement officersunder the influence of combat stress. Morskaya meditsina [Marine Medicine]. 2018; 4 (3): 57–63. DOI: https://doi.org/10.22328/2413-5747-2018-4-3 (in Russian)
10. Aganov D.S., Tyrenko V.V., Toporkov M.M. Vitamin D levels in military personnel serving in the Far North of the Russian Federation. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasvosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2020; (1): 64–9. DOI: https://doi.org/10.25016/2541-7487-2020-0-1-64-69 (in Russian)
11. Kabisova V.I., Serdyukov D.Yu., Gordienko A.V., Popova V.B. Vitamin D deficiency as a factor of cardiometabolic risk of military personnel in the Arctic. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences]. 2020; (11): 157–60. DOI: https://doi.org/10.37882/2223–2966.2020.11.15 (in Russian)
12. Kirichenko N.N., Zakrevsky V.V., Konovalova I.A., Smetanin A.V., Dar'ina N.I., Plakhotskaya Zh.V. Laboratory assessment of vitamin security of military service organism in the arctic zone of the Russian Federation. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2018; (4): 86–90. (in Russian)
13. Amstutz D., Gonçalves D., Hudelson P., Stringhini S., Durieux-Paillard S., Rolet S. Nutritional status and obstacles to healthy eating among refugees in Geneva. J Immigr Minor Health. 2020; 22 (6): 1126–34. DOI: https://doi.org/10.1007/s10903-020-01085-4
14. Lindschinger M., Tatzber F., Schimetta W., Schmid I., Lindschinger B., Cvirn G., et al. A randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic vitamin B complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress, and antioxidant levels. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019: 6082613. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/6082613
15. Tardy A.L., Pouteau E., Marquez D., Yilmaz C., Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: a narrative review of the biochemical and clinical evidence. Nutrients. 2020; 12 (1): 228. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12010228
16. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez L.J. Magnesium in aging, health and diseases. Nutrients. 2021; 13: 463. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13020463
17. Dai Q., Zhu X., Manson J.E., Song Y., Li X., Franke A.A., et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. Am J Clin Nutr. 2018; 108 (6): 1249–58. DOI: https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy274
18. Armstrong R.A., Davey T., Allsopp A.J., Lanham-New S.A., Oduoza U., Cooper J.A., et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D status in the pathogenesis of stress fractures in military personnel: an evidenced link to support injury risk management. PLoS One. 2020; 15 (3): e0229638. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229638

19. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Gusev E.I. Mechanisms of antistress and antidepressant action of magnesium and pyridoxine. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2009; 109 (11): 107–11. (in Russian)
20. Otocka-Kmiecik A., Król A. The role of vitamin C in two distinct physiological states: Physical activity and sleep. Nutrients. 2020; 12 (12): 3908. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12123908
21. Dogan-Sander E., Mergl R., Willenberg A., Baber R., Wirkner K., Riedel-Heller S.G., et al. Inflammation and the association of vitamin D and depressive symptomatology. Nutrients. 2021; 13 (6): 1972. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13061972
22. Nguyen T.T.T., Tsujiguchi H., Kambayashi Y., Hara A., Miyagi S., Yamada Y., et al. Relationship between vitamin intake and depressive symptoms in elderly Japanese individuals: differences with gender and body mass index. Nutrients. 2017; 9 (12): 1319. DOI: https://doi.org/10.3390/nu9121319
23. Xu Y., Zeng L., Zou K., Shan S., Wang X., Xiong J., et al. Role of dietary factors in the prevention and treatment for depression: an umbrella review of meta-analyses of prospective studies. Transl Psychiatry. 2021; 11 (1): 478. DOI: https://doi.org/10.1038/s41398-021-01590-6
24. Dorofeykov V.V., Zadorozhnaya M.S. Petrova N.N., Kaystrya I.V. Vitamin D deficiency in patients with depressive disorders in young people of St Petersburg. Ospeoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]. 2016; (2): 43–4. (in Russian)
25. Sofyan M., Fitriani D.Y., Friska D., Basrowi R.W., Fuady A. B Vitamins, work-related stress and emotional mental disorders: a cross-sectional study among nurses in Indonesia. Nurs Open. 2022; 9 (4): 2037–43. DOI: https://doi.org/10.1002/nop2.1213
26. Curhan S.G., Stankovic K.M., Eavey R.D., Wang M., Stampfer M.J., Curhan G.C. Carotenoids, vitamin A, vitamin C, vitamin E, and folate and risk of self-reported hearing loss in women. Am J Clin Nutr. 2015; 102: 1167–75. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.115.10931
27. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Vitamin-mineral supplements for adults with increased vitamin content. Meditsinskiy alfavit. Bol'nitsa [Medical Alphabet. Hospital]. 2018; 2 (31): 3–7. (in Russian)
28. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Mazo V.K. Vitamins and oxidative stress. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2013; 82 (3): 11–8. (in Russian)
29. Nazarinasab M., Behrouzian F., Salmanpour R. Evaluating the effectiveness of zinc sulfate in improving 406 depression symptoms in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors in Golestan 407 Hospital in Ahvaz, Iran. Minerva Psichiatrica. 2017; 58 (3): 156–61. DOI: https://doi.org/10.23736/S0391-1772.17.01934-3
30. Yosaee S., Soltani S., Esteghamati A., Motevalian A., Tehrani-Doost M., Clark C., et al. Effects of zinc, vitamin D, and their co-supplementation on mood, serum cortisol, and brain-derived neurotrophic factor in patients with obesity and mild to moderate depressive symptoms: a phase II, 12-wk, 2 × 2 factorial design, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Nutrition. 2020; 71: 110601. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110601
31. Yosaee S., Clark C.C.T., Keshtkaran Z., Ashourpour M., Keshani P. Soltani S. Zinc in depression: from development to treatment: a comparative/dose response meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Gen Hosp Psychiatry. 2022; 74: 110–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.001
32. Puga A.M., Pajares M.A., Varela-Moreiras G., Partearroyo T. Interplay between nutrition and hearing loss: state of art. Nutrients. 2019; 11 (1): 35. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11010035
33. Abbasi M., Pourrajab B., Tokhi M.O. Protective effects of vitamins/antioxidants on occupational noise-induced hearing loss: a systematic review. J Occup Health. 2021; 63 (1): e12217. DOI: https://doi.org/10.1002/1348-9585.12217
34. Sivakumar G., Koziarz A., Farrokhyar F. Vitamin D supplementation in military personnel: a systematic review of randomized controlled trials. Sports Health. 2019; 11 (5): 425–31. DOI: https://doi.org/10.1177/1941738119857717
35. Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 6–19. DOI: https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19 (in Russian)
36. Paranjpe M.D., Chin A.C., Paranjpe I., Reid N.J., Duy P.Q., Wang J.K., et al. Self-reported health without clinically measurable benefits among adult users of multivitamin and multimineral supplements: a cross-sectional study. BMJ Open. 2020; 10 (11): e039119. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039119
37. Comerford K.B. Recent developments in multivitamin/mineral research. Adv Nutr. 2013; 4 (6): 644–56.
38. Young L.M., Pipingas A., White D.J., Gauci S., Scholey A. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: effects on healthy and «at-risk» individuals. Nutrients. 2019; 11: 2232. DOI: https://doi.org/10.3390/nu11092232
39. Sawada T., Yokoi K. Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study. Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 331–3.
40. Long S.J., Benton D. Effects of vitamin and mineral supplementation on stress, mild psychiatric symptoms, and mood in nonclinical samples: a meta-analysis. Psychosom Med. 2013; 75 (2): 144–53. DOI: https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31827d5fbd
41. Austin K.G., McGraw S.M., Lieberman H.R. Multivitamin and protein supplement use is associated with positive mood states and health behaviors in US military and coast guard personnel. J Clin Psychopharmacol. 2014; 34 (5): 595–601. DOI: https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000193
42. Churkin D.V., Lastkov D.O. Effects of food factors on functional adaptation of the military in the area of local military conflicts. Meditsina v Kuzbasse [Medicine in Kuzbass]. 2017; (1): 39–45. (in Russian)
43. Xin L.I., Huang W.X., Lu J.M., Guang Y.A.N.G., Ling F., Lan Y.T., et. al. Effects of a multivitamin/multimineral supplement on young males with physical overtraining: a placebo-controlled, randomized, double-blinded cross-over trial. Biomed Environ Sci. 2013; 26 (7): 599–604. DOI: https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.07.012
44. Brown A.F., Richardson C.M., Newby N., Pulsipher S., Hoene T. Effect of a multi-ingredient supplement designed to regulate mood on physiological and psychological outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Dietary Suppl. 2022: 1–12. DOI: https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2077880
45. Wang S.J., Bytyçi A., Izeti S., Kallaba M., Rushiti F., Montgomery E., et al. A novel bio-psycho-social approach for rehabilitation of traumatized victims of torture and war in the post-conflict context: a pilot randomized controlled trial in Kosovo. Confl Health. 2017; 10: 34. DOI: https://doi.org/10.1186/s13031-016-0100-y
46. Kodentsova V.M., Zhilinskaya N.V., Shpigel' B.I. Vitaminology: from molecular aspects to improving technology of vitamin status children and adults. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (4): 89–99. DOI: https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10045 (in Russian)
47. Kodentsova V.M., Risnik D.V Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. [Trace Elements in Medicine]. 2020; 21 (4): 3–20. DOI: https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20 (in Russian)
48. Mathias M.G., Coelho-Landell C.D.A., Scott-Boyer M.P., Lacroix S., Morine M.J., Salomao R.G., et al. Clinical and vitamin response to a short-term multi-micronutrient intervention in Brazilian children and teens: From population data to interindividual responses. Mol Nutr Food Res. 2018; 62 (6): 1700613. DOI: https://doi.org/10.1002/mnfr.201700613
49. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Baturin A.K., Vasil'ev A.V., Gapparov M.M.G., Zhilinskaya N.V., et al. Nutriome as the direction of the "main blow": determination of physiological needs in macro- and micronutrients, minor biologically active substances. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (4): 24–34. DOI: https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039 (in Russian)
50. Kodentsova V.M. Gradation in the level of vitamin consumption: possible risk of excessive consumption. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2014; 83 (3): 41–51. (in Russian)
51. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Sao Paulo Med J. 2015; 133: 164–5. DOI: https://doi.org/10.1590/1516-3180.20151332T1
52. Higgins M.R., Izadi A., Kaviani M. Antioxidants and exercise performance: with a focus on vitamin E and C supplementation. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17 (22): 8452. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph17228452
53. Dodd F.L., Kennedy D.O., Stevenson E.J., Veasey R.C., Walker K., Reed S., et al. Acute and chronic effects of multivitamin/mineral supplementation on objective and subjective energy measures. Nutr Metab (Lond). 2020; 17: 16. DOI: https://doi.org/10.1186/s12986-020-00435-1
54. Smith-Ryan A.E., Hirsch K.R., Saylor H.E., Gould L.M., Blue M.N. Nutritional considerations and strategies to facilitate injury recovery and rehabilitation. J Athl Train. 2020; 55 (9): 918–30. DOI: https://doi.org/10.4085/1062-6050-550-19

Дефицит витамина Д и здоровье

Никитина И.Л.[1], Каронова Т.Л.[2], Гринёва Е.Н.[1]
[1] ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия
[2] ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Гринёва Е.Н. — директор Института эндокринологии ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий» (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), доктор медицинских наук; Никитина И.Л. — старший научный сотрудник ФГУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, доктор медицинских наук; Каронова Т.Л. — доцент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова», кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: nil@front.ru (Никитина Ирина Леоровна).

Резюме

Широкое распространение дефицита витамина Д в мире и связанное с ним увеличение частоты развития патологии многих органов и систем требует пересмотра отношения к этой проблеме. Расширение спектра заболеваний, ассоциированных с недостатком витамина Д, объясняет научный интерес к проведению исследований в этой области и увеличение популяции обследуемых больных.

Ключевые слова: эргокальциферол, холекальциферол, дефицит витамина Д, остеомаляция, рахит.

Vitamin D deficiency and health

I.L. Nikitina[1], T.L. Karonova[2], E.N. Grineva[1]
Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia
St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko av., St Petersburg, Russia, 194156. E-mail: nil@front.ru (Irina L. Nikitina, MD, PhD, Senior Researcher of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The high prevalence of vitamin D deficiency worldwide and the associated increased risk for different pathologies require re-evaluation of this problem and its significance. The wide spectrum of the diseases associated with vitamin D deficiency explains the high scientific interest and increasing number of clinical trials in this area, and the involvement of larger populations into studies.

Key words: ergocalciferol, cholecalciferol, vitamin D deficiency, osteomalacia, rickets.

Статья поступила в редакцию: 28.03.10. и принята к печати: 05.05.10.

Исследования последних лет значительно расширили представления о спектре биологической активности витамина Д на состояние здоровья человека. Данный витамин-гормон в настоящее время рассматривается как регулятор транскрипционной активности генов, контролирующих минеральный гомеостаз костной ткани и крови, функции иммунной системы, процессы апоптоза, регуляцию артериального давления и другие метаболические процессы. Образование конечной, гормонально активной формы витамина Д является достаточно сложным процессом и зависит от поступления первичного субстрата и метаболизма промежуточных форм. Нарушение на любом уровне приводит к снижению содержания и активности витамина Д, что принято обозначать термином «дефицит или недостаток витамина Д». Результаты исследований, проведенных в разных странах, свидетельствуют, что около 1 млрд. человек в мире имеют дефицит витамина Д [1–4]. Так как большинство биологических эффектов витамина Д реализуется на геномном уровне, то нередко изменения в состоянии здоровья, возникающие при его дефиците, не всегда напрямую связывают именно с витамином Д. В настоящее время определен ряд заболеваний или патологических состояний, ассоциированных с дефицитом витамина Д. К ним относятся остеопороз и рахит, заболевания сердечно-сосудистой системы, некоторые виды рака, сахарный диабет 1 типа, поражение нервной ткани и некоторые другие [4–9]. Во многих странах дефицит витамина Д рассматривается как «немая эпидемия», имеющая серьезные медицинские и медико-социальные последствия и требующая проведения адекватной коррекции [10–13].

Метаболизм и основные функции витамина Д

Витамин Д — стероид, гидроксилированные производные которого обладают гормональной активностью. В литературе часто термином «витамин Д» обозначаются сходные по химическому строению функционально низкоактивные формы (эргокальциферол, холекальциферол, люмистерол, дигидротахистерол и другие).

Однако на основании биологических эффектов (фермент-опосредованный этапный синтез активного субстрата, отдаленный механизм действия, взаимодействие со специфическими ядерными рецепторами) конечный продукт метаболизма витамина Д — кальцитриол — может считаться истинным гормоном.

Образование гормонально-активных производных витамина Д в организме человека осуществляется путем двухступенчатого синтеза из эндогенных и экзогенных предшественников. Вклад экзогенного пути обеспечения витамином Д невелик и составляет всего 20–30 %. С пищей (лосось, тунец, треска, печень говядины, сливочное масло, молоко, сыры, желтки яиц, некоторые грибы и злаковые и прочие продукты) экзогенный предшественник — эргокальциферол (витамин $Д_2$) поступает из пищеварительного тракта в лимфатическую, а затем в кровеносную систему.

Значительно большее значение имеет эндогенный путь образования витамина Д, заключающийся в синтезе из находящегося в дермальном слое кожи 7-дегидрохолестерола эндогенного предшественника — холекальциферола (витамин $Д_3$) под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (длина волны 290–315 нм), который также поступает в системный кровоток [1, 8, 12].

Наличие кожной пигментации, а также использование закрытой одежды, солнцезащитных кремов способствуют снижению выработки витамина $Д_3$ в коже. Помимо этого, возраст, использование некоторых медикаментозных средств, количество жировой ткани в организме, синдром мальабсорбции оказывают негативное влияние на экзогенное поступление и эндогенное образование витамина Д в организме человека [4, 12, 14].

Метаболизм витамина Д (поступившего с пищей или синтезированного в коже) состоит в поэтапном фермент-опосредованном гидроксилировании с образованием конечного, наиболее активного гормона кальцитриола ($1,25(OH)_2Д_3$) и менее активной формы $24,25(OH)_2Д_3$. Первый этап гидроксилирования происходит в печени и зависит от количества исходного субстрата, контролируется ферментом 25-гидроксилазой и завершается образованием промежуточной формы 25(OH)Д — кальцидиола. Образование кальцидиола зависит от функционального состояния печени и в случае его нарушения (печеночная недостаточность) может быть снижено. Внеклеточный транспорт витамина Д и его метаболитов осуществляется с помощью витамин Д-связывающего глобулина, липопротеинов и альбуминов, изменение концентрации которых может приводить к изменению статуса витамина Д. Частично 25(OH)Д депонируется в жировой и мышечной ткани, в основном же транспортируется кровотоком в почки на второй этап гидроксилирования. Наличие ожирения может приводить к увеличению объема депо витамина Д и уменьшать концентрацию циркулирующего кальцидиола в крови.

Второй этап гидроксилирования осуществляется в основном в проксимальных почечных канальцах и экстраренально (клетки кожи, моноциты, плацента, кость, клетки иммунной системы и некоторые другие ткани) под влиянием фермента 1α-гидроксилазы (CYP27B1), завершаясь синтезом кальцитриола. Завершение метаболизма витамина Д осуществляется под влиянием фермента 24-гидроксилазы (CYP24), катализирующего процесс перехода $1,25(OH)_2Д_3$ в водорастворимую биологически неактивную кальцитроевую кислоту, экскретирующуюся с желчью [4, 7].

Образование кальцитриола регулируется комплексом эндогенных и экзогенных факторов. Основным стимулятором синтеза $1,25(OH)_2Д_3$ в почках является паратгормон (ПТГ), на уровень которого в плазме крови по принципу «обратной связи» влияет как концентрация самого $1,25(OH)_2Д_3$, так и содержание кальция и фосфора. Помимо этого, стимулирующим влиянием обладает ряд гормонов: андрогены, эстрогены, кальцитонин, пролактин и гормон роста. К числу ингибиторов синтеза $1,25(OH)_2Д_3$ относятся кортикостероиды, синтетические аналоги кальцитриола, некоторые ростовые факторы (например, фактор роста фибробластов FGF23) и лекарственные средства (глюкокортикоиды, противосудорожные средства и другие) [1, 7–8]. При наличии заболеваний почек, приводящих к развитию нефротического синдрома, доказано увеличение экскреции кальцитриола с мочой, а в случае хронической почечной недостаточности — уменьшение его образования [1, 14].

$1,25\text{-}(OH)_2Д$, подобно другим стероидным гормонам, связывается и активирует свои рецепторы (VDR), которые принадлежат к классу ядерных и выполняют роль транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию большого количества генов. Получены данные о наличии рецепторов к витамину Д в более чем в 40 тканях, при взаимодействии с которыми осуществляется контроль 3–5 % генома человека [7–8, 15]. Лишь некоторые клетки, такие как эритроциты, гладкомышечные клетки матки, клетки Пуркинье головного мозга, не имеют рецепторов к витамину Д [8]. При снижении активности VDR, что нередко обусловлено генетическими факторами, нарушаются пострецепторные эффекты $1,25(OH)_2Д_3$, что в свою очередь приводит к гипокальциемии вследствие снижения интестинальной абсорбции и ренальной реабсорбции кальция, увеличению продукции паратиреоидного гормона и развитию вторичного гиперпаратиреоза [7–8].

К основным биологическим эффектам витамина Д относится участие в поддержании кальциево-фосфорного гомеостаза и ремоделировании костной ткани. Витамин Д стимулирует экспрессию ряда белковых транспортеров (системы TRV5,6, кальций-связывающий белок calbindin — CaBP-9k, CaBP-28k и другие). Основной функцией транспортных белков является связывание ионов кальция, в меньшей степени ионов магния и фосфатов, с последующим их транспортом через ионные каналы энтероцитов тонкого кишечника в лимфатическую систему, а затем в кровь, а также реабсорбция кальция в дистальных отделах нефрона [8]. Взаимодействуя со своими рецепторами, расположенными на остеобластах, кальцитриол увеличивает синтез неколлагеновых белков, таких как остеокальцин, остеопонтин, остеопектин, повышает активность костной фракции щелочной фос-

фатазы и снижает образование коллагена I типа. Также $1,25(OH)_2Д_3$ активирует дифференцировку остеокластов из клеток предшественников и ускоряет резорбцию кости с выходом минеральных составляющих в сосудистое русло. Таким образом происходит процесс ремоделирования костной ткани и поддержание нормального уровня кальция крови.

Витамин Д частично контролирует экспрессию генов, кодирующих белки клеточной дифференцировки, процессы апоптоза, иммунной регуляции, липидного и углеводного метаболизма, и исполняет роль защитного фактора в развитии кардиоваскулярных, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний [7–8, 16–17].

Понятие дефицита витамина Д и его диагностика

Дефицит витамина Д может возникнуть вследствие нарушения поступления, метаболизма либо действия этого гормона. Распространенность витамин Д-дефицита чрезвычайно велика. В последнем десятилетии в мире проводилось большое количество популяционных исследований, имевших целью решение вопросов эпидемиологического и клинического характера в ассоциации со статусом витамина Д. Была установлена высокая распространенность витамин Д-дефицитных состояний. Так, результаты, представленные NHANES (2002–2006), свидетельствуют, что в США нормальную обеспеченность витамином Д имели лишь 29 % мужчин и 17 % женщин обследованной популяции. Были выделены группы больных, в которых дефицит витамина Д встречался наиболее часто. К ним относились жители северных широт, лица пожилого возраста и дети, беременные, представители темнокожих этнических групп. Выявлено, что на концентрацию витамина Д оказывали влияние культурные и религиозные традиции (закрытая одежда у жителей южных стран, использование солнцезащитных кремов, приверженность к вегетарианству и другие). В силу географического расположения большинство территорий Российской Федерации могут относиться к группе высокого риска по недостатку витамина Д [1, 5].

Для оценки статуса витамина Д используется определение уровня 25(OH)Д (кальцидиола) в крови, который отражает общий пул витамина Д (экзогенно поступившего и эндогенно образованного) и имеет, в отличие от $1,25(OH)_2Д_3$, довольно длинный период полураспада (15 дней). Все это позволяет рекомендовать его определение в качестве маркера статуса витамина Д. Уровень $1,25(OH)_2Д_3$ не может быть использован для оценки статуса витамина Д, так как имеет короткий период полураспада (несколько часов), а также «жесткий» контроль со стороны системы «паратгормон-кальций-фосфор». Данные особенности $1,25(OH)_2Д_3$ обуславливают снижение концентрации этого гормона только при значительно выраженном дефиците витамина Д [2, 4]. В последние годы в качестве критерия достаточного обеспечения витамина Д многими исследователями принято считать уровень 25(OH)Д $\geq$ 30 нг/мл (75 нмоль/л). Значения от 21 до 29 нг/мл (52–72 нмоль/л) предлагается расценивать как недостаток витамина Д, а значения ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) считать его дефицитом [8, 20]. Однако возможность и необходимость поддержания такого высокого уровня витамина Д до сих пор остается предметом дискуссии [12, 14].

Влияние дефицита витамина Д на состояние здоровья

В настоящее время известна большая группа заболеваний, тесно связанных с дефицитом витамина Д. К ним относятся не только патология костной системы (рахит, остеопороз), но и отдельные формы рака, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия). Обсуждается влияние витамина Д на неврологические и психические (инсульт, депрессия, шизофрения) заболевания, миопатию, болезни периодонта, аутоиммунную патологию (сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит) [16–26].

Роль дефицита витамина Д в развитии остеопороза чрезвычайно велика у лиц пожилого возраста и может быть связана с уменьшением длительности пребывания на солнце, снижением способности синтезировать холекальциферол в коже, а также нарушением образования кальцитриола почками. Многочисленные исследования показали, что лица старше 65 лет должны принимать дополнительно витамин Д в дозе не менее 800 МЕ в сутки [23, 27–28]. Есть сведения, что прием витамина Д в дозе, превышающей 700 МЕ, достоверно снижает риск падений [15], хотя убедительных данных недостаточно. Большинство исследователей рекомендуют проведение серьезных исследований для выработки единой стратегии коррекции дефицита витамина Д, так как до настоящего времени отсутствует стандартизированная тактика в решении данной проблемы [2, 18, 29].

Результаты ряда когортных исследований подтвердили наличие взаимосвязи между распространенностью и смертностью от злокачественных опухолей молочной железы, толстой кишки, яичников и предстательной железы и интенсивностью солнечной радиации в месте постоянного проживания пациентов, продолжительностью их пребывания на солнце и уровнем витамина Д в сыворотке крови. Объяснением этому может служить регуляция пролиферации и дифференцировки не только в нормально функционирующих, но и в раковых клетках, которую осуществляет витамин Д. Однако следует отметить, что результаты исследований, направленных на установление роли витамина Д в инцидентности онкологических событий, являются неоднозначными. Так, при анализе более 150 исследований и систематических обзоров (за период с 1969 по 2008 г.) Агентством по контролю качества исследований в здравоохранении (AHCRQ) было установлено лишь небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований, представивших доказательства связи дефицита витамина Д с онкологической смертностью и редукции последней при дополнительном приеме препаратов витамина Д в суточной дозе более 1000 МЕ. При этом такие исследования, как 5-летнее British-Study, 7-летнее Women Health Iniciative-Study, не выявили значимой корреляции между обсуждаемыми факторами. Большинство исследователей

объясняют подобные результаты разнородностью когорт обследуемых, дизайна и целевых установок собственно исследований, и рекомендуют продолжить изучение в данном направлении [7–8, 15, 20, 30]. В этой связи в 2010 г. планируется начать проспективное контролируемое исследование VITaminD and omega-3 triaL (VITAL), имеющее целью изучение превенции рака, кардиоваскулярной патологии и инсульта в популяции лиц пожилого возраста при дополнительном приеме витамина Д в дозе 2000МЕ/сут. и 1 г рыбьего жира [2]. Изучение внескелетных механизмов действия витамина Д показало, что в условиях его дефицита возрастает частота артериальной гипертензии и других кардиоваскулярных заболеваний. Одна из причин этого — контроль витамином Д на генном уровне экспрессии генов продукции ренина, а также генов, ассоциированных с гипертрофией миокарда, включая натрийуретический пептид. Результаты проспективных исследований Health Professionals Follow-Up Study и Nurses Health Study показали, что снижение уровня 25(OH)Д ниже 15 мг/мл повышает риск развития артериальной гипертензии в 3 раза по сравнению с лицами с нормальным обеспечением витамином Д (более 30 нг/мл) [2]. Результаты других авторов подтверждают приведенные выше данные и свидетельствуют, что уровень 25(OH)Д в плазме крови обратно пропорционален риску развития артериальной гипертензии [21–22, 34–35]. S. Pilz и соавт. (2008) выявили высокий риск дисфункции миокарда и внезапной сердечной смерти у лиц с дефицитом витамина Д [17].

Несомненный интерес представляют исследования, касающиеся метаболических эффектов витамина Д. Так, при изучении углеводного метаболизма был установлен более высокий уровень гликемии и риск развития сахарного диабета при наличии недостаточности витамина Д [6–8, 26, 32]. Получены данные о наличии VDR на ß-клетках поджелудочной железы, при взаимодействии с которыми витамин Д осуществляет регуляцию нормальной продукции инсулина [8]. Известно, что лечение животных с индуцированным сахарным диабетом 1 типа при помощи витамина Д замедляет развитие инсулита и прогрессию диабета. Добавление больших доз витамина Д с пищей у детей из групп риска приводит к снижению частоты развития сахарного диабета 1 типа в этой популяции, однако механизмы реализации данного эффекта остаются неясными [6–7, 25].

В настоящее время получены данные, указывающие на взаимосвязь дефицита витамина Д с развитием мышечной слабости и миопатий. Также опубликованы результаты исследований, выявивших риск депрессий, инсульта, аутоиммунных заболеваний в группах лиц с дефицитом витамина Д. Однако следует подчеркнуть, что вышеперечисленные результаты не являются окончательными и нуждаются в расширении доказательной базы [3, 7–8, 16, 24].

В последние годы в научной литературе появились сведения об ассоциации дефицита витамина Д с ростом не только заболеваемости, но и смертности от разных причин. Так, мета-анализ 18 независимых рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований показал ассоциацию нарушений статуса витамина Д с повышением общей смертности (от разных причин), а также способность дополнительного приема обычных доз витамина Д (300–2000 МЕ/сут.) снижать риск общей смертности. Дополнительный прием кальция, а также витаминов А, Е и С при этом на относительный риск общей смертности влияния не оказывал. В США получены данные о 17 %-м снижении общего числа случаев рака и 29 %-м снижении общей смертности, обусловленной злокачественными опухолями при повышении уровня 25(OH)Д на 10 нг/мл. Установлено, что во многих случаях лишь достаточно высокая концентрация витамина Д (более 70–75 или даже 100 нмоль/л) в крови способствует снижению заболеваемости и смертности больных [2, 12, 33, 36].

Недостаточное обеспечение витамином Д негативно отражается на течении беременности и внутриутробном развитии плода. При неизменном уровне кальцидиола концентрация кальцитриола в плазме беременной существенно возрастает за счет синтеза последнего не только канальцами почек, но и плацентой. Повышенное содержание кальцитриола приводит к увеличению кишечной абсорбции кальция и активации остеокластов костной ткани, что в совокупности обеспечивает возрастающие потребности плода. Дефицит витамина Д во время беременности часто приводит к увеличению частоты развития преэклампсии — у 2–8 %, преждевременных родов — у 15 %. Помимо этого, установлено, что у женщин с низким уровнем витамина Д частота оперативных родов значительно выше, чем у женщин с нормальной концентрацией витамина Д. Объяснением этого факта может служить развитие мышечной слабости в условиях его дефицита [5, 24, 31].

Таким образом, высокая распространенность дефицита витамина Д и его немаловажная роль в развитии не только скелетной, но и органной, в том числе кардиоваскулярной, патологии обосновывает необходимость организации единой стратегии по диагностике и коррекции витамин Д-дефицитных состояний, что может найти отражение в создании Национальной программы.

Литература

1. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль Д-эндокринной системы // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 17, № 10. — С. 660–669.

2. Barton D. Vitamin D. — 2008. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.cancernetwork.com/display/article.

3. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health // Mayo Clin. Proc. — 2006. — Vol. 81, № 3. — P. 353–373.

4. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266–281.

5. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа / Под ред. В.А. Петерковой, Н.А. Коровиной. — М., 2006. — 48 с.

6. Pittas G.A., Lau J. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 6. — P. 2017–2029.

7. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 94, № 1. — P. 26–34.

8. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // Endocrine Rev. — 2008. — Vol. 29, № 6. — P. 726–776.

9. Grant W.G. Commentary: ecologic studies in identifying dietary risk factors for coronary heart disease and cancer // Int. J. Epidemiol. — 2008. — Vol. 37, № 6. — P. 1209–1211.

10. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с.

11. Auter Ph., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality // Arch. Intern. Med. — 2007. — Vol. 167, № 16. — P. 1730–1737.

12. Dietary supplement fact sheet: vitamin D. Office of dietary supplements. National Institutes of Health, Maryland, USA. — 2009. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http:/dietary-supplements.info.nih.gov./factsheets/vitamin.asp.

13. National Institute of Standards and Technology. NIST releases vitamin D standard reference material, 2009. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.rist.gov.

14. Yetley E.A. Assessing the vitamin D status of the US population //Am J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88. — P. 558–564.

15. Adams J.S., Hewison M. Update in vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, № 2. — P. 471–478.

16. Munger K.L. Levin L.I., Hollis B.W. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // J. Am. Med. Assoc. — 2006. — Vol. 296, № 23. — P. 2832–2838.

17. Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, № 10. — P. 3927–3935.

18. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for aditional calcium to reduce the risk of hi fracture with vitamin D supplementation: evidence from a coparative metaanalysis of randomized controlled trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 4. — P. 1415–1423.

19. Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and ß cell dysfunction // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, № 5. — P. 820–825.

20. Davis C.D., Hartmuller V., Freedman M. et al. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future needs // Nutr. Rev. — 2007. — Vol. 65. — P. 71–74.

21. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women // Hypertension. — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 828–832.

22. Jared P. R. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population // Pediatrics. — 2009. — Vol. 124. — P. 371–379.

23. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — Vol. 19, № 4. — P. 399–428.

24. Kate A.W., Berry D.L., Roberts A.S. et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 94. — P. 2559–2563.

25. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 650–656.

26. Reis J.P., Muhlen D., Miller E.D. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults // Eur. J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 159. — P. 41–48.

27. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D // Can. Fam. Physician. — 2007. — Vol. 53. — P. 841–854.

28. Scottish Intercollegiate guidelines network (SIGH)71: Management of osteoporosis a national clinical guideline. — June 2003. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.sign.ac.uk.

29. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122. — P. 1142–1152.

30. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 85. — P. 1586–1591.

31. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N., Holick M.F., Powers R.W., Roberts J.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 9. — P. 3517–3522.

32. McGill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E. et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity // Nutrition J. — 2008. — Vol. 7, № 1. — P. 1–5.

33. Geleijnse J.M. Vitamin D and hypertension // Hypertension. — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 803–804.

34. Wang T.J., Pencina M.J., Both S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // Circulation. — 2008. — Vol. 117, № 4. — P. 503–511.

35. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3, № 5. — P. 1535–1541.

36. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and treatment of osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.icsi.org.

© Коллектив авторов, 2011

С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ВИТАМИНА D

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Витамин D важен для поддержания здоровья и предотвращения ряда заболеваний. Действие витамина D опосредуется рецептором витамина D, который связывает активную форму витамина D, после чего индуцирует и транскрипционные и внегеномные каскады реакций. Дефицит витамина D ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеопорозом у взрослых. Однако за последнее время накоплены убедительные данные о его роли во многих других биологических процессах, в том числе и в иммунной системе. Эти эффекты заключаются в модуляции врожденного и приобретенного иммунитета и регуляции клеточной пролиферации. Получены новые данные о физиологической роли витамина D и установлении связи его дефицита с рядом распространенных скелетных и внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.). Появились работы, в которых обсуждаются вопросы пересмотра нормальных значений содержания в крови витамина D, дозирования витамина D для профилактики и лечения его дефицита. В то же время практически не исследованы ассоциации активных форм витамина D с уровнем различных микроэлементов, функциональным состоянием печени и почек, полиморфизмами гена, кодирующего рецепторы к гену витамина D.

Ключевые слова: *витамин D, кальцитриол, рецептор витамина D, детский возраст, иммунная система, профилактика и лечение дефицита витамина D.*

Vitamin D is very important for health support and for prevention of diseases. Effects of vitamin D are mediated by vitamin D receptor (VDR) which binds active vitamin D and induces both transcription and extragenomic cascades of reactions. Vitamin D deficiency is associated with rickets in infancy and with osteomalacia and osteoporosis in adult patients. But last decade brought convincing data about its role in many biologic processes, including processes in immune system. These effects include modulation of congenital and acquired immunity and regulation of cell proliferation. New data are obtained about physiologic role of vitamin D, correlation of its deficiency with a number of skeletal and other (cardiovascular, oncological, neurological) diseases is proved. Some authors discuss revision of serum vitamin D norms, vitamin D dosage for prophylaxis and treatment. But such problems as correlation of serum active vitamin D level with serum concentration of trace elements; with functional state of liver and kidneys, with polymorphism of VDR gene is not well-studied yet.

Key words: *vitamin D, Calcitriol, vitamin D receptor, childhood, immune system, prophylaxis and treatment of vitamin D deficiency.*

Контактная информация:
Семин Сергей Геннадьевич – к.м.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России
Адрес: 105077 г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, 48/15
Тел.: (495) 465-46-53, **E-mail:** s_semin@rambler.ru
Статья поступила 20.12.11, принята к печати 25.01.12.

Известно, что дефицит витамина D ассоциирован с рахитом в детском возрасте и остеомаляцией у взрослых. Долгое время витамину D отводилась роль гормона-регулятора гомеостаза кальция и фосфора в организме, однако за последнее время накоплены убедительные данные о его роли во многих других биологических процессах, в том числе и в регуляции иммунной системы [1, 2].

Витамин D обладает широким спектром биологических свойств и участвует в регуляции многих важных физиологических функций, его дефицит имеет негативные последствия и лежит в основе ряда патологических состояний и заболеваний [3].

Несмотря на возросшую актуальность данной темы, нерешенным остается вопрос определения нормальных значений содержания в крови витамина D для разных возрастных групп и вопрос дозирования витамина D, его взаимосвязь с различными системами поддержания постоянства внутренней среды.

Данные об истории открытия витамина D представлены в табл. 1.

Термином «витамин D» называют несколько соединений, близких по химической структуре (секостероиды). Существуют разновидности витамина D (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6, D_7), обнаруженные в естественных источниках – продуктах растительного и животного происхождения, за исключением витамина D_5, полученного синтетическим способом [3, 4].

Однако под термином «витамин D» обычно подразумевают только две молекулы стероидных прогормонов D_2 и D_3. Витамин D_2 метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D_3 действием.

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов.

Однако в отличие от всех других витаминов он не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как витамин D:

1) биологически не активен;

2) не является кофактором ни одного из известных ферментов в отличие от большинства витаминов;

3) может самостоятельно синтезироваться в организме, причем синтез его происходит из ацетата и холестерина подобно всем стероидным гормонам;

4) за счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную – гормональную форму, при этом его биологическое действие проявляется вдали от места своего непосредственного образования;

5) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, располагающимися на органах-мишенях [3, 4, 8].

В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон в связи с чем и получил название D-гормон. При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D.

В организм человека витамин D_2 поступает в относительно небольших количествах – не более 20–30% от потребности. Поэтому даже при полноценной диете потребность организма в витамине D не будет полностью обеспечена. Именно этим и объясняется необходимость дополнительного применения препаратов витамина D на всем протяжении жизни.

Таблица 1

История открытия витамина D*

Год исследования	Авторы	Предмет открытия
Начало XX века (1913)	Мак-Коллумом и его коллеги	Обнаружение в рыбьем жире «жирорастворимого фактора роста», способного оказывать антирахитическое действие, который впоследствии был назван витамином D
1924	Альфред Гесс	Некоторые виды пищи, облученные ультрафиолетовыми лучами, излечивают от рахита, это привело к возникновению теории существования провитамина – вещества, которое под действием УФО превращается в витамин; анализ облученных таким образом продуктов питания показал, что провитаминами являются стерины
1927	Гесс и Виндаус	Открытие эргостерина – витамина D_1, представляющего собой смесь кальциферола и других стеринов. Чистый витамин – витамин D_2, или кальциферол, – был получен при воздействии на эргостерин ультрафиолетового облучения
1932	Виндаус и его коллеги	Провитамином является еще одно соединение – 7-дегидрохолестерин, названное витамином D_3 (это имело самое большое значение, поскольку стерин образовывался естественным путем в организмах животных и человека)
60–80-х гг. XX века	Г. де Лука и его коллеги	Детальное изучение метаболизма витамина D и описание его обменно-активных форм

*По данным [4–7].

Таблица 2

Содержание витамина D в продуктах питания

Продукты	Содержание витамина D, МЕ/100 г
Сельдь	294–1676
Сметана	50
Молоко средней жирности	2
Лосось (консервы)	200–800
Печень говяжья	45
Печень свиная	44
Печень домашней птицы	55
Макрель	304–405
Масло сливочное	10–50
Желтки яиц	45–390

Данные о содержании витамина D в продуктах питания представлены в табл. 2.

Наиболее богатыми источниками витамина D являются печень трески, тунца, рыбий жир, в меньшей степени – сливочное масло, яичный желток, молоко. Всасывание витамина D происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишках в присутствии желчных кислот. Впоследствии он транспортируется лимфатической системой кишечника в виде хиломикронов омолата холекальциферола, образующегося при взаимодействии витамина D с тауроновой кислотой. Поэтому отрицательно влияют на усвоение витамина D расстройства кишечника и печени, дисфункция желчного пузыря. Снижается поступление витамина D также и у людей, придерживающихся вегетарианской диеты или употребляющих недостаточное количество жиров [3, 4, 8–10].

Вторая природная форма витамина D – витамин D_3, или холекальциферол, является малозависящим от поступления извне ближайшего аналога витамина D_2. Холекальциферол образуется в организме позвоночных животных, в том числе амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, в связи с чем играет бóльшую роль в процессах жизнедеятельности человека, чем поступающий в небольших количествах с пищей витамин D_2. В организме витамин D_3 образуется из находящегося в мальпигиевом слое кожи предшественника – провитамина D_3 (7-дегидрохолестерина) в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового (УФ) света, реакции фотолиза при температуре тела. Скорость фотосинтеза в организме составляет порядка 15–18 МЕ/см^2/ч и подвержена довольно жесткой регуляции. Даже при продолжительном интенсивном УФ-облучении тела человека уровень 25(OH)D_3 в системной циркуляции не превышает 80 нг/мл [3, 4].

Количество витамина D, синтезируемого под действием солнечного света зависит от различных факторов, которые представлены в табл. 3 [4, 8, 10].

Уровень образования витамина D в организме взрослого здорового человека составляет около 0,3–1,0 мкг/сут. Витамин D из пищи или вследствие индуцированной УФ-конверсии встраивается в структуру хиломикронов, в составе которых циркулирует в крови, где связывается с витамин D-связывающим протеином (ВДСП), а высвобождается от ВДСП в печени. Происходит первая реакция гидроксилирования, которая осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% – внепеченочно при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы – 25(OH)D_3 (кальцидол) [3].

Биотрасформация витамина D представлена на рисунке.

Превращение витамина D в его первый метаболит осуществляется в гепатоцитах. Ретикулоциты по отношению к витамину выполняют роль депо, откуда он постепенно транспортируется в гепатоциты. Такое распределение витамина D по клеткам печени осуществляется только при достаточном обеспечении организма витамином и имеет глубокий физиологический смысл.

Во-первых, накопление витамина D в ретикулоцитах обеспечивает поддержание в организме необходимого уровня его активных форм в течение 2–3 месяцев. Во-вторых, такое распределение по клеткам печени создает оптимальные условия для его превращения в кальцидол, так как активность ферментов, которые регулируют этот процесс, ингибируется самим витамином. При накоплении в гепатоцитах значительных количеств витамина D процент образования его активных форм будет уменьшаться [9, 11].

Гидроксилирование витамина D_3 в печени представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксилирования протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D_3 в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D_3. Полупериод жизни кальцидиола в крови составляет 20–30 сут. Это обусловлено высоким сродством 25(OH)D_3 к ВДСП. Частично транспортная форма 25(OH)D_3 поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования. С помощью транспортных белков 25(OH)D_3 переносится в почки, где гидроксилируется при участии фермента α_1-гидроксилазы с образованием 1,25-дигидроксивитамина D_3 – кальцитриола, или альтернативного метаболита 24,25-дигидроксивитамина D_3. В условиях дефицита кальция и фосфора в организме метаболизм 25(OH)D_3 идет по пути образования 1,25-дигидроксивитамина D_3, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем

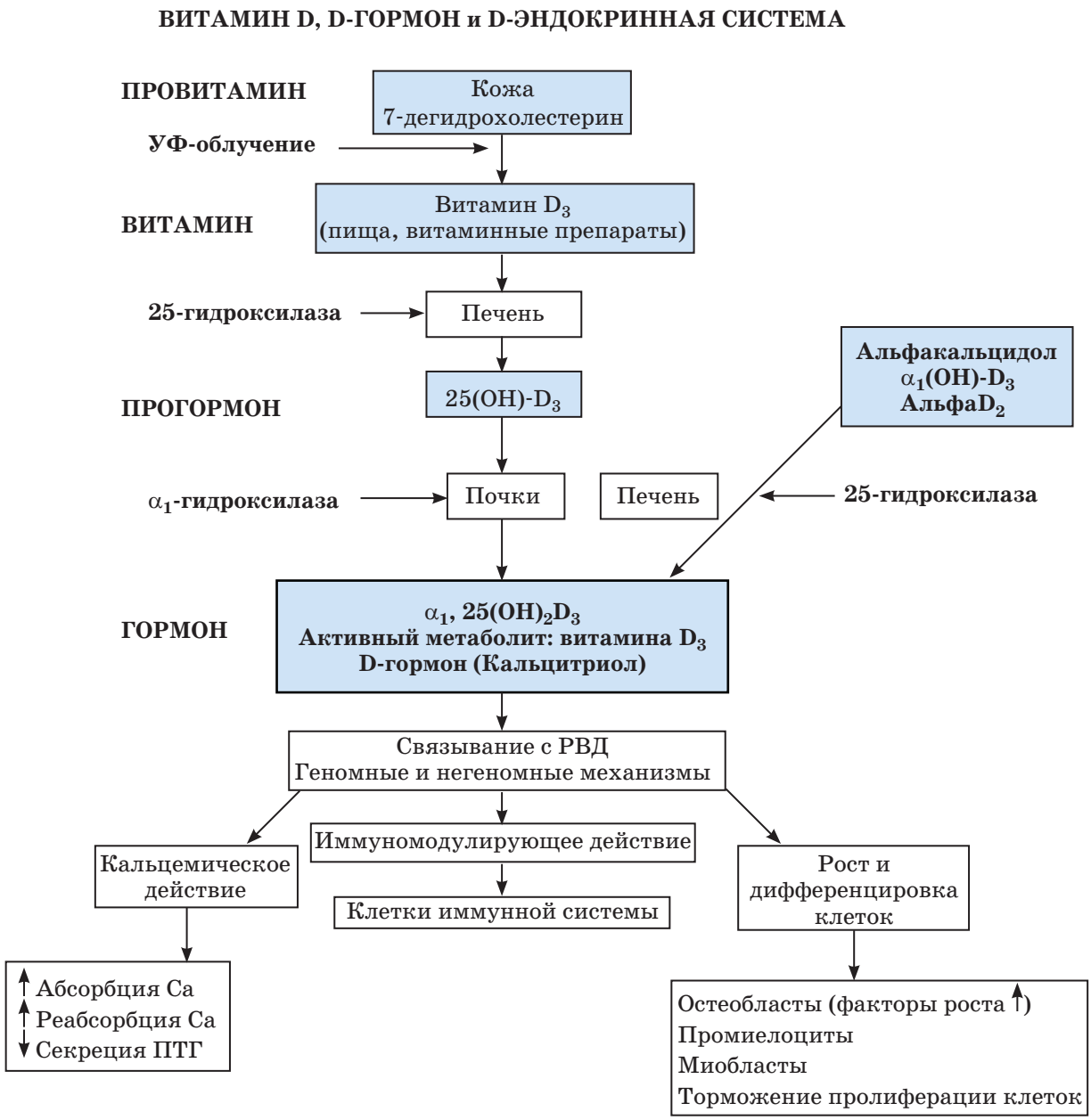


Рисунок. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты*.
*По данным [3].

Таблица 3

Факторы, влияющие на синтез витамина D

Факторы	Эффекты
Длина волны света, спектр (УФ–В/солнечного света, длина волны 290–315 нм) и угол падения	Увеличение угла падения вследствие годового вращения Земли или изменение широты местности (удаление от экватора) определяет преобладание излучения с большей длиной волны. Как следствие, меньше УФ-В фотонов достигает поверхности кожи и стимулирует синтез витамина D, что необходимо учитывать в различных климатических зонах России
Географические особенности	Зависит от времени года, т.е. от уровня солнечной инсоляции/количества солнечных дней
Исходная пигментация кожи	Жители Африки и Азии нуждаются в более продолжительном УФО, чтобы синтезировать количество витамина D_3 аналогичное белому населению, так как меланин способен эффективно конкурировать с провитамином D_3 за УФ-В фотоны
Возраст	Способность преобразовывать провитамины в витамин D снижается, так как падает содержание 7-дегидрохолестерина в коже
Уровень загрязнения атмосферы	Промышленные выбросы и пыль не пропускают спектр УФ-лучей, потенцирующих синтез витамина D

усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом α_1-гидроксилазой, локализованной в митохондриях проксимальных извитых канальцев. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит $25(OH)D_3$ – 24,25-дигидроксикальциферол, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани [3, 4, 9, 12].

Образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D_3 строго регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов. В частности, регуляция синтеза $1,25(OH)_2D_3$ в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D_3, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Кроме того, активирующее влияние на α_1-гидроксилазу и процесс α_1-гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены, андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста (через инсулиноподобный фактор роста 1) и др.; ингибиторами α_1-гидроксилазы являются $\alpha_1,25(OH)_2D_3$ и ряд его синтетических аналогов, глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) и др. На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства. Например, противоэпилептические средства – фенобарбитал снижает его активность [3, 4].

Более чем в 40 тканях-мишенях определены рецепторы к витамину D (РВД). Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D, РВД, а также рецепторы ретиноида-х (RXR), которые действуют совместно, объединяют эндокринную систему витамина D. За счет рецепторного влияния витамин D оказывает воздействие на биологические реакции организма через транскрипцию генов (геномный механизм) и быстрые реакции внегеномного генеза.

После взаимодействия кальцитриола с рецептором последний изменяет свою конфигурацию, проходит через цитоплазматическую мембрану, избирательно связывается с регуляторными областями соответствующих генов, результатом чего является их экспрессия с последующим синтезом специфических белков (Са-связывающий белок, остеокальцин, сперминсвязывающий белок и др.). Внегеномное действие опосредуется синтезом вторичных мессенджеров (цАМФ, инозитолтрифосфат, арахидоновая кислота). Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но зависит от адекватного уровня циркулирующего $25(OH)\text{-}D_3$ [3, 4, 12–14].

Классическое действие витамина D. Уменьшение количества фосфора и кальция в организме приводит к изменению минерализации костей. Кальцитриол циркулирует в крови, где его основной ролью является контроль гомеостаза кальция и фосфора. Это единственный гормон, способствующий транспорту кальция против концентрационного градиента, существующего на мембране клеток кишечника. Он усиливает кишечную абсорбцию кальция в тонком кишечнике, в почках стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора за счет взаимодействия со специфическими РВД, что в совокупности приводит к повышению содержания кальция и фосфора в сыворотке до уровня, обеспечивающего адекватную минерализацию остеоида. Доказано, что в присутствии достаточного количества витамина D абсорбция кальция в кишечнике достигает 30% (у детей в периоды активного роста – 60–80%). Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике. Взаимодействие между α_1,25-дигидроксивитамином D_3 и РВД повышает эффективность кишечной абсорбции кальция до 30–40%, т.е. в 2–4 раза, а фосфора – до 80%. При дефиците витамина D абсорбция кальция падает, что стимулирует секрецию ПТГ, который, в свою очередь, приводит к усилению синтеза 1,25-дигидроксивитамин D и усилению потери фосфора с мочой [2, 4, 9].

Неклассическое действие витамина D. В последние годы показано, что способностью синтезировать метаболиты витамина D обладают клетки многих органов и тканей.

Открытие рецепторов к кальцитриолу во многих клетках иммунной системы (на активированных Т-лимфацитах, макрофагах, на незрелых лимфацитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D_3 явились доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы. Витамин D влияет на функцию врожденного и приобретенного иммунитета. В общих чертах он снижает активность приобретенного иммунитета и усиливает активность врожденного. Показано, что в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа отмечается локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D, что имеет выраженный защитный характер [2, 4, 13].

За последние годы учеными, которые занимаются сканированием участков генома человека, опосредующих действие витамина D, обнаружено множество генов, работа которых регулируется данным витамином. Эти участки, названные VDRE (от vitamin D response elements), примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR–RXR. Это гены, кодирующие пептиды ката-

лицидин и дефензин-β_2, обладающие противомикробной активностью. Эти низкомолекулярные вещества – природные антибиотики широкого спектра действия – активны в отношении многих бактерий, вирусов и грибов [12].

Витамин D предотвращает слишком сильное воспаление, блокируя общение иммунных клеток посредством цитокинов. Обнаружение его иммуносупрессорной активности открыло новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гиперпродукцией цитокинов. Среди таких болезней – сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта [12, 15].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе клеток крови и иммунокомпетентных клеток. Витамин D и его аналоги имеют большое значение для лечения псориаза, за счет усиления дифференцировки и ослабления пролиферации кератиноцитов, а также понижения экспрессии противовоспалительных цитокинов и ряда других генов.

Антипролиферативная и стимулирующая дифференцировка активности витамина D позволила предположить роль этого гормона в развитии рака и подавлении роста опухоли (рак толстой кишки, молочной железы, легких, поджелудочной железы, яичников, простаты) [2, 8, 12].

Новые доказательства позволяют говорить также о влиянии витамина D на сердечно-сосудистую систему. РВД представлены в гладкомышечной ткани, эндотелии и кардиомиоцитах. Проведены исследования, в которых показано участие витамина D в регуляции уровня артериального давления (посредством влияния на ренин-ангиотензиновую систему). Его влияние опосредуется и через подавление воспалительной реакции, которая приводит к распространению атеросклероза и застойной сердечной недостаточности [8, 16].

В плаценте содержится α_1-гидроксилаза, которая, по-видимому, играет важную роль как источник внепеченочного кальциферола. Считается, что витамин D способствует имплантации и поддерживает нормальное течение беременности, рост плода за счет доставки кальция, контролирует секрецию различных плацентарных гормонов и ограничивает синтез провоспалительных цитокинов [2, 13].

Согласно недавно выдвинутой гипотезе, эпидемии гриппа и, возможно, других острых респираторных заболеваний, активность вирусов обусловлены сезонным дефицитом витамина D. Вирусы гриппа определяют у населения круглый год, но эпидемии заболевания являются сезонными и встречаются только в зимнее время (в северных широтах), когда содержание витамина D в крови достигает минимальных значений. С одной стороны, витамин D обеспечивает организм природными антибиотиками широкого спектра действия – каталицидин и дефензин-β_2, а с другой – предупреждает излишнюю воспалительную реакцию путем снижения выработки цитокинов [2, 8, 12, 17, 18].

Результаты лабораторных исследований получили клиническое подтверждение. Например, распространенность перечисленных заболеваний зависит от степени инсоляции в регионе, их риск развития имеет обратную взаимосвязь с уровнем витамина D. Низкие значения уровня 25(OH)-D_3 определяются у пациентов с выявленными перечисленными заболеваниями по сравнению со здоровыми сверстниками [4, 19–21].

Ядерные рецепторы к кальцитриолу обнаружены в нейронах мозга, глиальных клетках, а также в спинном мозге и периферической нервной системе. Появились данные о нейропротекторном действии витамина D, который способен проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер и связывается с РВД.

Кальцитриол подавляет уровень ионизированного кальция в мозге (т.к. высокий уровень кальция усиливает нейротоксичность) путем образования Ca-связывающих белков – парвальбумина D9k и калбиндинов D28k, а также ингибирует экспрессию Ca-каналов L-типа в гиппокампе, что приводит к нейропротекторному влиянию. Кроме того, за счет повышения уровня глутатиона кальцитриол вызывает снижение содержания перекиси водорода и оказывает выраженное нейропротекторное действие [4, 22].

Совсем недавно появились данные о том, что недостаток витамина D связан с увеличением риска развития аллергии у детей и подростков. Низкий уровень витамина D был связан с высокой чувствительностью к 11 из 17 аллергенов, в том числе к таким, как амброзия, дуб, шерсть собаки, тараканы и арахис [23].

Низкий уровень витамина D у детей может участвовать в формировании железодефицитной анемии [24].

Доказательства того, что дополнительно к классическому эндокринному пути витамин D имеет широкий спектр биологической активности, привели к пониманию его важности для здоровья в целом. При этом многие ценные качества проявляются особенно сильно, когда его уровень в крови существенно превышает тот, что характерен для большинства популяций. Все эти факты вместе с эпидемиологическими данными подкрепляют представление о том, что дефицит витамина D приводит к развитию различных серьезных заболеваний. Метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием холекальциферола значительно снижает общую смертность [2, 12].

Критерии недостаточности витамина D. Функциональным показателем содержания витамина D в организме человека является уровень 25(OH)-D_3. Исследование только биохимических показателей кальций-фосфорного обмена не позволяет адекватно оценить недостаточность витамина D. Определение уровня активного метаболита витамина D-1,25$(OH)_2$-D_3 не имеет диагностического значения, так как он обладает весьма коротким периодом полувыведения – всего 4 ч, а у 25(OH)-D_3 он составляет 2–3 недели. Кроме того, при дефиците витамина D подъем ПТГ приводит к активации α_1-гидроксилазы, вследствие чего уровень 1,25$(OH)_2$-D_3 может быть нормальным или даже слегка повышенным.

Более того, недавние исследования обнаружили в крови детей в возрасте до 1 года неактивный 3-эпимер 25(OH)-D_3. Это необходимо учитывать при лабораторном определении уровня 25(OH)-D_3 (тест-система не должна определять неактивную форму) [2, 16, 25].

Последние годы активно обсуждается вопрос о нормативных значениях уровня 25(OH)-D_3 у детей и взрослых.

Тяжелый дефицит витамина D, по мнению ряда исследователей, развивается, когда уровень 25(OH)-D_3 не превышает 5 нг/мл. Однако существуют работы, продемонстрировавшие, что при более высоком уровне (до 8 нг/мл) 86% детей имеют рахит, а 94% – гипокальциемию. Дефицит (или недостаточность) витамина D у детей многие авторы рекомендуют диагностировать, когда концентрация 25(OH)-D_3 не превышает 15 нг/мл. Однако рентгенологически подтвержденный рахит выявляется уже при уровне 25(OH)-D_3 16–18 нг/мл, а концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) повышается, если уровень 25(OH)-D_3 ниже 20 нг/мл, что делает более обоснованным выбор в качестве нижней границы нормы у детей уровень 25(OH)-D_3, соответствующий 20 нг/мл [2].

В нормативах для взрослых эта точка отсчета поднята еще выше. Некоторые эксперты считают, что нижняя граница нормы соответствует 30 нг/мл, другие рекомендуют перенести ее на 40 нг/мл. Это обусловлено тем, что снижение абсорбции кальция и изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявляются у взрослых при уровне 25(OH)-D_3 ниже 32 нг/мл, для оптимизации абсорбции кальция требуется 34 нг/мл.

В качестве верхней границы нормы принят уровень 25(OH)-D_3, превышающий 100 нг/мл. Снижение этой границы до 80 нг/мл считается недостаточно обоснованным, так как при достижении уровня 25(OH)-D_3 выше 100 нг/мл в результате солнечного облучения или приема препаратов витамина D каких-либо симптомов интоксикации витамином D не наблюдается. Доказано, что гиперкальциемия ассоциирована с уровнем 25(OH)-D_3, превышающим 150 нг/мл [2].

С использованием полученных в многочисленных исследованиях результатов определения 25(OH)-D_3 и их экстраполяцией можно говорить о том, что согласно имеющимся расчетам около 1 млрд жителей Земли имеют дефицит витамина D (ДВД) или недостаточность витамина D, что отражает как демографические (постарение населения), так и экологические (изменения климата, снижение инсоляции) изменения, происходящие на планете в последние годы [3].

У значительного числа детей и молодых взрослых имеется потенциальный риск ДВД. Например, 52% латиноамериканских и негритянских (афро-американских) подростков в проведенном в Бостоне (США) исследовании и 48% белых девочек младшего подросткового возраста в исследовании, проведенном в Майне (США), имели уровень 25(OH)-D_3 ниже 20 нг/мл [3].

В Европе, где очень редко пищевые продукты искусственно обогащаются витамином D, дети и взрослые подвержены особенно высокому риску ДВД. Люди, живущие в экваториальной области с высоким уровнем природной инсоляции, имеют близкий к нормальному уровень 25(OH)-D_3 – выше 30 нг/мл. Однако ДВД нередок из-за ношения полностью закрывающей тело одежды. В исследованиях, проведенных в Саудовской Аравии, ОАЭ, Австралии, Турции, Индии и Ливане от 30 до 50% детей и взрослых имеют уровень 25(OH)-D_3 ниже 20 нг/мл [3].

В России определение концентрации 25(OH)-D_3 стало доступно относительно недавно. Данные о распространенности недостаточности витамина D недостаточны. В 2009 г. проводилось исследование по определению концентрации 25(OH)-D_3 у 140 здоровых детей и подростков (68 мальчиков, 72 девочки) 4–18 лет, постоянно проживающих в средней полосе России, во время максимальной инсоляции. Уровень 25(OH)-D_3 ниже 20 нг/мл расценивался как недостаточность или ДВД, ниже 8 нг/мл – как ДВД. Результатом данного исследования стало выявление недостаточности витами-на D у трети (38,6%) обследованных детей и подростков. У 2,9% из них показатели соответствовали тяжелому ДВД. Полученные результаты согласуются с данными о распространенности гиповитаминоза D в странах с аналогичной географической широтой. Для уточнения масштаба требуемой профилактики необходимо проведение аналогичных исследований в зимнее время – период минимальной инсоляции [1, 2].

Все, кто занимался изучением влияния витамина D на здоровье человека, пришли к единодушному мнению, что у большинства жителей содержание в организме этого витамина далеко от нормы. Американским обществом педиатров определены группы детей для скринингового обследования для определения уровня витамина D. Это дети с задержкой роста и психомоторного развития; темнокожие новорожденные, живущие в

высоких широтах в зимне-весенний период; дети, получающие антиконвульсанты или глюкокортикоиды; дети с хроническими заболеваниями, ассоциированными с мальабсорбцией; дети с частыми переломами и низкой МПКТ, для которых поддержание оптимального уровня витамина D важно с целью повышения абсорбции кальция [12].

Определены группы людей, у которых повышена потребность в витамине D при недостатке ультрафиолетового облучения [10]:

- люди, проживающие в высоких широтах;
- жители регионов с повышенной загрязненностью атмосферы;
- люди, работающие в ночную смену или просто ведущие ночной образ жизни;
- лежачие больные, не бывающие на открытом воздухе.

Так как пациенты с недостаточностью витамина D составляют группу риска по развитию не только метаболических костных нарушений, но и аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, необходимо назначение терапии всем пациентам с бессимптомным течением недостаточности витамина D [2].

Обеспечение организма витамином D. Несмотря на возросшую актуальность данной темы не решенным остается вопрос дозирования витамина D для разных возрастных групп. В большинстве учебных пособий сказано, что суточная потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей). Но последние исследования свидетельствуют о необходимости поднять этот показатель. Дозировка витамина D зависит от веса и площади поверхности тела. Таким образом, по последним данным, если ребенку первого полугодия для профилактики дефицита витамина D достаточно 400–800 МЕ/сут, то к 1,5 годам доза витамина D увеличивается до 1200 МЕ/сут (при массе ребенка 12 кг). ДВД во время беременности и кормления грудью может влиять на состояние здоровья ребенка в дальнейшей жизни. Результатом исследований стало то, что увеличение дозы до 4000 МЕ/сут у матери поддерживает достаточный уровень витамина D в крови и в грудном молоке. Даже экспериментальные дозы до 10 000 МЕ/сут в течение 5 месяцев беременности не поднимали уровень до токсичных значений [26].

Типы дефицита витамина D. Различают два основных типа дефицита D-гормона или «синдрома D-недостаточности». Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D_3 – природной прогормональной формы, из которой образуется активный метаболит (α_1, $25(OH)_2$-D_3). Этот тип ДВД связывают с недостаточным пребыванием на солнце, а также с недостаточным поступлением этого витамина с пищей, постоянным ношением закрывающей тело одежды, что снижает образование природного витамина в коже и ведет к снижению уровня 25(OH)-D_3 в сыворотке крови.

Дефицит 25(OH)-D_3 выявлен также и при синдроме мальабсорбции, болезни Крона, состояниях после субтотальной гастроэктомии или при обходных операциях на кишечнике, недостаточной секреции панкреатического сока, циррозе печени, врожденной атрезии желчного протока, длительном применении противосудорожных (антиэпилептических) препаратов, нефрозах.

Последствием этого типа ДВД являются снижение уровня абсорбции кальция, а также повышение уровня ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреоидизм), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Уровень 25(OH)-D_3 зависит как от географических и возрастных показателей, так и от времени года, т.е. от уровня солнечной инсоляции/количества солнечных дней, что необходимо принимать во внимание при проведении соответствующих исследований и анализе полученных данных.

Другой тип ДВД не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках (при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный его уровень в сыворотке крови), но характеризуется снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону). Развитие резистентности к α_1,$25(OH)_2$-D_3 обусловлено, как полагают, снижением числа РВД в тканях-мишенях и прежде всего в кишечнике, почках и скелетных мышцах [3].

Фармакологическая коррекция D-дефицита. Существует 3 метода лечения гиповитаминоза D: солнечное облучение, искусственное облучение и использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов.

Так как основной причиной современной эпидемии ДВД является недостаточная подверженность людей солнечному облучению вследствие сокращения времени пребывания на открытом воздухе, возрастного снижения синтеза витамина D кожей, использования защитных кремов от солнца, кожной пигментации, необходимо подчеркнуть пищевой путь потребления витамина D [2].

Считается, что кратковременное (в течение 10–30 мин) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D [3]. При отсутствии достаточной инсоляции для профилактики гиповитаминоза D предпочтение отдается рациональному питанию с использованием обогащенных продуктов и витаминно-минеральных комплексов. К сожалению, обычные продукты питания, употребляемые в повседневном рационе, содержат крайне мало микронутриентов, в том числе предшественников витамина D, и не обеспечивают потребности в них. Рыбий жир, активно применявшийся в предыдущие годы, как обогащенный продукт, обла-

дает существенными недостатками. Он содержит нестабильную дозу витамина D и обычно высокие дозы витамина A, что может быть причиной токсичности препаратов [2].

Для лечения патологических состояний, связанных с ДВД, используют препараты витамина D.

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D_2 (эргокальциферол) и D_3 (холекальциферол), например препарат АкваДетрим® (15 000 МЕ в 1 мл), а также структурный аналог витамина D_3 – дигидротахистерол.

Во вторую группу входят активный метаболит витамина D_3 и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и др. [3, 11].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с РВД в органах-мишенях и обусловленными их активацией фармакологическими эффектами (усиление всасывания кальция в кишечнике и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их фармакокинетики и метаболизма. Так, препараты нативных витаминов D_2 и D_3 подвергаются в печени 25-гидроксилированию с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие фармакологические эффекты. Препараты нативного витамина D, особенно в физиологических дозах, за счет коррекции эндогенного D-дефицита/недостаточности оказывают профилактическое действие при рахите, а также в отношении остеопоретического процесса – могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при 1-м типе ДВД, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей.

Препараты, содержащие активные метаболиты витамина D_3: α_1, $25(OH)_2$-D_3 (МНН – кальцитриол; химически идентичен собственно D-гормону; например Рокальтрол®, Остеотриол®) и его синтетическое α_1-производное – $\alpha_1(OH)$-D_3 (МНН – альфакальцидол, например Альфа $Д_3$–Тева®, Альфадол-Ca®). Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при 1-м, так и 2-м типе ДВД. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности, они способны преодолевать резистентность тканевых РВД к агонисту, не нуждаются в превращении в активную форму в почках. В настоящее время используются только у взрослых [3, 14].

Новые данные о физиологической роли витамина D, установление связи его дефицита с рядом распространенных скелетных и внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.), высокий уровень ДВД в популяции приводят к увеличению интереса к этой теме. Последствия ДВД многообразны и могут проявляться спустя долгое время. Появились работы, в которых обсуждается вопрос пересмотра дозирования витамина D для профилактики, а появление новых форм препаратов витамина D дает возможность более эффективного лечения ДВД. В то же время практически не исследованы взаимодействия активных форм витамина D с уровнем микроэлементов (магний, от которого зависит функционирование ряда киназ, осуществляющих регулирование пролиферацию и апоптоз; цинк входит в состав РВД; железо), функциональным состоянием печени и почек, полиморфизмами гена РВД [3, 4, 14].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В.* Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии. 2010; 2: 4–9.

2. *Смирнова Г.Е., Витебская А.В., Шмаков Н.А.* Роль витамина D в развитии детского организма и коррекция его дефицита. Consilium medicum. Приложение Педиатрия. 2010; 34: 7–12.

3. *Шварц Г.Я.* Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. РМЖ. 2009; 17 (7): 477–486.

4. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.* Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей. Педиатрия. 2008; 87 (4): 124–130.

5. *Виндаус (Windaus), Адольф Отто Рейнгольд.* Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992.

6. Роль витамина D и его активных метаболитов в профилактике и лечении заболеваний, протекающих с нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Библиотека публикаций Roche. http://www.roche.by/ru/press-center/library/259/ (дата обращения 03.09.2011).

7. Структура и физико-химические свойства витамина D. Медицинский справочник Medical-Enc.ru http://www.medical-enc.ru/gipervitaminoz-d/struktura-3.shtml (дата обращения 09.10.2011).

8. *Donald W.* Miller. Vitamin D in a New Light. LewRockwell.com September, 2007. http://lewrockwell.com/miller/miller25.html (дата обращения 12.10.2011).

9. *Адрианов Н.В.* Витамин D. Электронная медицина. http://www.elm.su/vit_d.html

10. *Парецкая А.М.* Витамин D. Педиатрикс.ру декабрь 2009 http://www.pediatrics.ru/publ/2-2-2 (дата обращения 08.10.2011).

11. *Шварц Г.Я.* Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Остеопороз и остеопатии. 1998; 3: 2–7.

12. *Лус Тавера-Мендоса, Джон Уайт.* Солнечный витамин. В мире науки. 2008; 2: 17–23.

13. *Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM.* Влияние витамина D на беременность и плаценту. Placenta. 2010; 8: 1–8.

14. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Физиологическая модель взаимодействия витамина D_3 с онкологическими заболеваниями и данные доказательной медицины. Terra medica. 2009; 2: 41–48.

15. *Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y.* Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann. Rheum. 2007; 66 (9): 1137–1142.

16. *Гилязова Д.Г.* 25(OH)-витамин D: от маркера костного и минерального обмена до индикатора общего состояния здоровья. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией. 2010; 9: 22–26.

17. *Cannell JJ, Zasloff M, Garland CF, et al.* On the epidemiology of influenza. Virology Journal. 2008; 5: 149.

18. *Miller DW*. Avoid Flu Shots, Take Vitamin D Instead. LewRockwell.com/2008/Oct. http://www.lewrockwell.com/miller/miller27.html (дата обращения 08.10.2011).

19. *Cantorna MT*. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog. Biophys. Mol. Biol. 2006; 92 (1): 60–64.

20. *Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al.* Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85 (6): 1586–1591.

21. *Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation. 2008; 117 (4): 503–511.

22. *Калуев А.В., Еремин К.О., Туохима П.* Механизмы нейропротекторного действия витамина D_3. Биохимия. 2004; 69 (7): 907–911.

23. Albert Einstein College of Medicine «Low Vitamin D Levels Linked To Allergies In Kids», «Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from NHANES 2005–2006». http://www.eurekalert.org/pub_releases/2011-02/aeco-lvd022411.php (дата обращения 08.10.2011).

24. *Shaw NJ, Pal BR.* Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. Arch. Dis. Child. 2002; 86: 147–149.

25. *Singh J, Taylor RL, Reddy GS, Grebes 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; 91: 3055–3061.

26. *Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al.* A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. Genome Research, 2010; DOI: 10.1101/gr.107920.110‖http://genome.cshlp.org/content/early/2010/08/20/gr.107920.110.abstract?sid=38f02013-1fe4-4cb5-9130-20f79b295cad (дата обращения 03.09.2011)

УДК 615.356:577.161.2:577.161.5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЧЕТАННОГО ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА: ВИТАМИН Д И ВИТАМИН К (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Костюченко Л.А., Харитонова Н.С., Вдовин В.М.

В представленном обзоре литературы приводятся данные о роли двух витаминов – Д и К, совместно участвующих в регуляции кальциевого обмена, а также прочих физиологических и патофизиологических процессах в организме человека. С учетом современных данных рассматривается связь между уровнем и эффектами витамина К и витамина Д на процессы обмена кальция в костной ткани.
Ключевые слова: *витамин Д, витамин К, остеопороз, внекостные эффекты витамина Д.*

In the present literature review, the data on the role of two vitamins involved in the regulation of calcium metabolism as well as other physiological and pathophysiological processes in the human body (vitamin D and vitamin K) is provided. Taking into account modern data, the relationship between the level and effects of vitamin K and vitamin D on calcium metabolism in bone tissue is discussed.
Key words: *vitamin D, vitamin K, osteoporosis, extra-osseous effects of vitamin D.*

Роль витамина Д в регуляции костной структуры

Количество кальция, содержащегося в костной ткани человека, находится в состоянии непосредственного динамического равновесия с концентрацией данного иона в плазме крови человека. Таким образом поддерживается стабильный уровень его циркуляции в крови. При этом 99% кальция содержится в костной ткани, а оставшийся 1% приходится на долю плазмы крови, мышцы, клетки мозга, а также кожу. Несмотря на столь малый процент содержания кальция в этих органах, биологическая активность его весьма высока – он выступает в качестве регулятора мышечных сокращений, в том числе и сердечной мышцы, участвует в механизмах синоптической передачи импульса, изменяя нервную возбудимость, влияет на проницаемость клеточных мембран, участвует в процессах свертывания крови и т.д.

Сами по себе кости скелета не являются инертным местом депонирования кальция. Старые кальциевые отложения в них разрушаются, на их месте образуются новые. Скорость этого процесса, называемая скоростью оборота, значительно меняется в зависимости от возраста.

У младенцев в течение первого года жизни может сменяться до 100% кальция, находящегося в костях. У более старших детей оборот кальция составляет порядка 10% в год, тогда как у взрослых цифра не превышает 2-3%. Увеличение костной массы происходит в основном в детстве и в подростковом возрасте, при этом трабекулярная (губчатая) кость достигает пика (максимальное количество) массы в 12-16 лет, а кортикальная – в 20-24 года. Пик костной массы достигается к 25-30 годам, а у 40-50-летних людей костная масса обычно начинает уменьшаться (примерно до 1% в год), так как резорбция костной ткани может начать преобладать над ее образованием. Потеря костной массы ускоряется в период менопаузы – в течение первых 5 лет менопаузы показатель минеральной плотности кости (МПК) может снижаться до 5% в год. Пик костной массы служит важным прогностическим фактором риска переломов в период зрелости и старения организма. На величину пика костной массы влияют генетические (на 60-85%) и гормональные, а также факторы внешней среды (в частности, физическая активность и питание) [1]. Огромную роль в поддержании нужной костной плотности играют гормоны, включая экзогенные гормоны: витамины Д и К.

Кальций – трудноусвояемый элемент, поступающий в организм с пищей через тонкий кишечник, всасываясь главным образом в двенадцатиперстной кишке. Здесь жирные кислоты образуют с солями кальция комплексные соединения, которые затем всасываются ворсинками кишечника. Всасывание кальция в кишечнике происходит двумя способами: чрезклеточно (трансцелюллярно) и межклеточно (парацелюллярно). Первый механизм опосредован действием активной формы витамина Д (кальцитриола) и ее кишечными рецепторами. Он играет большую роль при малом и умеренном потреблении кальция с пищей. При увеличении содержания кальция в пище ведущую роль начинает играть межклеточный транспорт иона из-за значительного градиента его концентрации.

Для эффективного усвоения кальция необходим жирорастворимый витамин Д. Без него, а также без жирных кислот кальций не сможет преодолеть барьер между желудочно-кишечным трактом и кровью. Витамин Д усиливает всасывание кальция в тонком кишечнике путем индукции синтеза энтероцитами кальцийсвязывающего протеина, а также повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах.

Витамин Д увеличивает проницаемость цитоплазматической мембраны клеток кишечного эпителия для кальция, вследствие чего он входит в энтероциты по электрохимическому градиенту. Данный процесс транспорта кальция может быть опосредован через ядра клеток-мишеней путем стимуляции витамином Д транскрипции ДНК и РНК [2], что сопровождается усилением синтеза специфических транспортных белков, например, кальцийсвязывающего протеина [3], в том числе и белка-переносчика, обеспечивающего дальнейший транспорт кальция из энтероцитов в кровь.

Оказывая влияние на почки, витамин Д усиливает реабсорбцию кальция в них. Помимо этого, витамин Д стимулирует всасывание из кишечника фосфатов и магния, а также участвует в заключительной дифференцировке и созревании остеобластов, без которых невозможно нормальное формирование костной ткани [4, 5].

Таким образом, поддержание нормальной концентрации данного витамина в организме имеет огромное значение для минерального обмена. Так, при гипокальциемии витамин Д влияет на костную архитектуру подобно паратгормону (ПТГ), т.е. усиливает резорбцию костной ткани и одновременно всасывание кальция в кишечнике. При дефиците витамина Д в кишечнике адсорбируется лишь 10-15% кальция и 60% фосфора, поступившего с пищей [6].

Внекостные эффекты витамина Д

Всеми вышеперечисленными эффектами роль витамина Д в организме не ограничивается. Исследования последних лет доказали воздействие витамина Д на иммунную систему [7]: в частности, стимулируя трансформирующий фактор роста TGFbeta-1 и производство интерлейкина 4 (IL-4), витамин Д подавляет воспалительную активность Т-лимфоцитов, аллергические и аутоиммунные расстройства, например, такие как юношеский диабет, ревматоидный артрит и т.д. [8-14]. Витамин Д и кальций предупреждают развитие слабости мышечной ткани, необходимы для функционирования щитовидной железы и нормальной свертываемости крови. Ряд исследований показывает, что, улучшая усвоение кальция и магния, витамин Д способствует восстановлению миелиновых оболочек нейронов [15-16], поэтому он включается в комплексную терапию рассеянного склероза, участвует в регуляции артериального давления и сердечного ритма (в частности, при гипертонии у беременных). Его дефицит связывают с такими распространенными заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и шизофрения [17]. Витамин Д влияет на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, а также модулирует активность иммунной системы. Апоптоз важен для элиминации опухолевых клеток. Так, витамин Д через иммуномодулирующую активность собственного рецептора вызывает гибель раковых клеток. В этом процессе имеет место влияние витамина Д на транскрипцию генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток [18]. Указанные эффекты делают его эффективным в профилактике и лечении рака груди, яичников, предстательной железы, головного мозга, а также лейкемии [19-26].

Витамин Д реализует свои биологические эффекты посредством геномных и внегеномных механизмов. Внегеномные механизмы подразумевают воздействие витамина Д на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем. Механизм, опосредованный через генетический материал клетки, является наиважнейшим механизмом осуществления эффектов витамина Д. Рецептор витамина Д регулирует экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека [27]. Таким образом, витамин Д является одним из ключевых факторов поддержания стабильности генома.

В недавних исследованиях было показано, что дети с дефицитом витамина Д чаще страдают ожирением [27]. Установлено, что в развитии ожирения имеет значение нарушение активности инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Данный регуляторный пептид является одним из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканями. При дефиците активности IGF-1 жировая ткань начинает преобладать над мышечной [28]. В результате ускоряются процессы атеросклероза и кальцификации сосудов. Витамин Д стимулирует синтез IGF-связывающих белков, что продлевает период полураспада IGF-1, тем самым усиливая антиатеросклеротические эффекты. Следовательно, дефицит витамина Д может быть связан с ожирением [29], высоким ИМТ [30], инсулинорезистентностью [31] и неблагоприятным влиянием на секрецию инсулина [27].

Имеется достаточно большое количество данных об эффектах витамина Д на регенерацию кожи и тканей организма. Известно, что сахарный диабет протекает с характерными изменениями кожных покровов: гиперпигментацией и сухостью локтей, тусклым видом кожи лица, зудом кожи, склонностью к образованию гнойничковых элементов. Такие изменения свя-

зывают с нарушением активности инсулинового рецептора (инсулинорезистентность). Активные формы витамина Д изменяют экспрессию гена инсулинового рецептора, увеличивая их плотность и активность в почках, печени и жировой ткани. При этом витамин Д регулирует транскрипцию фактора роста фибробластов, необходимого для осуществления процесса заживления ран [32], что весьма значимо при лечении и профилактике диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом. Рецептор витамина Д регулирует экспрессию интерлейкинов, фактора некроза опухоли, влияет на выработку антимикробных пептидов, которые являются эндогенными «антибиотиками», синтезируемыми для поддержания иммунитета кожи и других эпителиальных поверхностей. Витамин Д способствует заживлению ран, восстановлению кожи при псориазе и атопическом дерматите [27].

Витамин Д поступает в организм человека двумя путями: с пищей, богатой этим витамином (жирные сорта рыбы, рыбий жир, молочные продукты с нормальной жирностью) [4], и из кожи, где витамин Д образуется из холестериноподобного вещества под воздействием солнечных лучей. Если организм получает достаточное количество ультрафиолетового излучения на открытую поверхность кожи, потребность в витамине Д компенсируется полностью [33, 34]. Однако, рассмотрев этот процесс подробнее, легко можно убедиться, что для современного жителя города избежать гиповитаминоза достаточно сложно, ведь количество витамина Д, синтезируемого в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса под действием солнечного света, зависит от таких факторов, как:

- длина волны видимого света – наиболее эффективен средний спектр волн УФ-В, длина волны 290-315 нм;

- интенсивность УФ-В излучения. Достаточность УФ-В излучения для синтеза витамина Д наблюдается только в определенное время суток: примерно с 11 до 14 ч [35]. Большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции (севернее 40° широты), и большинство населенных пунктов характеризуется малым числом солнечных дней в году (от 40 до 70 дней) [36]. При этом УФ-В излучение, необходимое для синтеза витамина Д, достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны [37];

- уровень загрязненности атмосферы. Промышленные выбросы и пыль не пропускают спектр ультрафиолетовых лучей, потенцирующих синтез витамина Д. Этим объясняется, в частности, высокая распространенность рахита у детей, проживающих в промышленных городах [38];

- исходная пигментация кожи. Активность процесса синтеза витамина Д находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи [39, 40], синтез витамина Д постепенно падает по мере усиления загара [7];

- возраст. Стареющая кожа теряет свою способность синтезировать витамин Д [41];

- физическая активность. Достаточно активный переход синтезированного витамина Д из эпидермиса в кровоток происходит при активной физической нагрузке. Гиподинамия существенно снижает содержание синтезируемого в коже холекальциферола в кровеносное русло [42].

Кроме того, известно, что кальцитриол может синтезироваться не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, эпидермиса, эндотелия сосудов, а также в макрофагах и плаценте, что говорит о пара- и аутокринной функции.

В настоящее время существует много работ, доказывающих наличие дефицита витамина Д у современного жителя северных широт [43-52,37], а также дефицита Са и остеопороза. Низкий уровень витамина Д ассоциируется с повышенным риском переломов костей. Дефицит витамина Д может способствовать слабости в мышцах проксимальных отделов конечностей, замедлению скорости ходьбы, трудности при вставании из положении сидя или на корточках, а также при подъеме тяжелых предметов [27].

Витамин Д вместе с препаратами кальция применяется для профилактики и комплексного лечения остеопороза в ряде развитых стран [53]. Препараты витамина Д назначаются индивидуально пациентам, исходя из лабораторных данных концентрации данного витамина в плазме крови [37]. В случаях неправильно подобранной дозировки или назначения препаратов без лабораторного контроля возможен эффект передозировки. И при этом применяемая терапия не всегда достигает желаемого эффекта. Гипервитаминоз Д чреват различными последствиями, важнейшим из которых является ненормальная кальцинация (отложения в сосудах, почках и других тканях: депозиты в молочных железах, пяточная шпора) [54]. Откладываясь в сосудах и придавая им жесткость, драгоценный кальций серьезно вредит организму. К тому же кальций часто откладывается в холестериновых бляшках, делая их очень плотными. В результате просвет сосуда сужается, а его стенка разрушается. Все это приводит к тромбозу или разрывам сосудов, а значит, к инфарктам, инсультам и внутренним кровоизлияниям. Содержание кальция в артериях теперь оказалось более опасным, чем диабет, повышенный уровень холестерина и гипертония [55]. В таких случаях кальций, преодолев

с таким трудом барьер желудочно-кишечного тракта, может оказывать неблагоприятный эффект на организм.

Именно нарушения распределения кальция в организме (возникающие прежде всего именно вследствие дефицита кальция), а не какое-то воображаемое «избыточное потребление» кальция, может быть причиной и атеросклероза, и остеопороза. Остеопороз и сосудистые заболевания представляют собой коморбидные состояния (результаты 25-летних наблюдений за Фрамингемской когортой) [56]. Крупномасштабное исследование толщины стенки интимы и плотности люмбарных костей показало, что толщина стенки интимы (показатель прогрессии атеросклероза) обратно пропорциональна плотности костей (отражающей состояние кальциевого депо организма) [57]. Прием препаратов кальция приводит к улучшению вазодилятации сосудов и достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [58]. При этом следует отметить, что прием препаратов кальция в дозах, соответствующих нормам рекомендуемому суточному потреблению, полностью безопасен [27].

О значении витамина К

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 К-зависимый белок. Именно он доставляет кальций в костную ткань и органы – мышцы, сердце, мозг. Долгое время витамину К не придавали такого большого значения, так как считалось, что гиповитаминоза К не бывает, и единственное предназначение витамина К – регулировать образование витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X, протеины С и S), тем самым влиять на свертываемость крови [59, 60].

На самом же деле физиологическая функция витамина К гораздо шире. Витамин К – это жирорастворимый витамин, который кроме гемостатической играет значимую роль в обмене веществ в костной и соединительной тканях. Начнем с того, что витамин К состоит из смеси нескольких схожих веществ, главные из которых – K_1 (филлохинон) и K_2 (менахинон) [61]. Филлохинон близок к хлорофиллу, находится в зеленой части растений с огородной зеленью (петрушке, укропе, шпинате, щавеле, ботве моркови, свеклы, репы, а также во всех видах капусты, кабачках, огурцах, томатах, бобовых, яблоках, орехах) и поступает из двенадцатиперстной кишки в кровь, где находится недолго, 2-3 часа, в отличие от K_2 (6-8 часов). Витамин K_2 (менахинон) синтезируется нормальной микрофлорой (кишечной палочкой) толстого кишечника, а также поступает с жирной пищей (богаты им ферментированные сыры и соевые продукты, говяжья печень, яичные желтки, сливочное масло). Обе формы витамина К влияют на обмен кальция, однако K_2 обладает более мощным эффектом, чем K_1 [62].

Витамин К участвует в синтезе 16 белков (десяти в печени и шести другими тканями). Эти белки подвергаются карбоксилированию при участии соответствующего фермента (витамин К – кофактор этого фермента) [63-68], и только после этого белок связывает кальций. Предполагается, что форма витамина K_2 имеет большее сродство к этим белкам по сравнению с формой витамина K_1, чем и объясняется его большая эффективность [62].

Костная ткань представлена клеточными элементами, органическим матриксом и минеральными веществами. Органический матрикс из 90% состоит из фибрилл коллагена, а оставшиеся 10% – различные неколлагеновые белки. Остеокальцин (матриксный Gla-белок) является главным неколлагеновым белком, синтезируемым преимущественно остеобластами. При этом остеокальцин относится к витамин К-зависимым белкам [69]. Этот важный в формировании костной ткани белок способствует отложению в них солей кальция. Витамин K_2 обеспечивает карбоксилирование остеокальцина. Замедление карбоксилирования данного белка негативно сказывается на его способности связываться с костной тканью и снижает минерализацию костей. Важно, что при недостатке витамина К образуются менее карбоксилированные формы остеокальцина. При выраженном дефиците витамина К часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Эти формы обладают меньшим сродством к костной ткани. Таким образом, чем больше в крови некарбоксилированного остеокальцина, тем меньше минеральная плотность костной ткани [70].

Другим значимым белком является MGP, который, вырабатываясь хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудов, предотвращает отложение кальция в сосудах [71]. В присутствии достаточного количества витамина К в организме процесс кальцификации костей протекает нормально и кальций распределяется в организме правильно [72]. Следовательно, дефицит витамина К – это прямой путь к остеопорозу и атеросклерозу [73, 74].

Следует отметить, что не только назначение витамина K_2, но и просто назначение витамина Д снижает уровень некарбоксилированного остеокальцина. Кроме того, данный показатель считается фактором риска остеопоротических переломов.

Еще одним из механизмов воздействия витамина К на костную систему является влияние на остеокласты: поддерживая запрограммированную гибель остеокластов (апоптоз) [75], витамин К сохраняет баланс между образованием и гибелью этих клеток, предотвращая тем самым избыточную деминерализацию костной ткани. Витамин К обладает и другими функциями: препятствует окислительным процессам в клетках [76] (особенно отмечен этот эффект в клетках нервной ткани), участвует в синтезе сфинголипидов, необходимых для миелиновых оболочек нервов [77], а также помогает в регуляции воспалительного ответа организма (снижает освобождение некоторых медиаторов воспаления, например, интерлейкина-6) [78].

Исследования последних лет показали положительную роль витамина К в профилактике и лечении ряда заболеваний: вирусного гепатита, рака печени, сахарного диабета, болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита [79].

Сегодня можно отметить наличие дефицита этого важнейшего витамина [80, 81]. Витамин K_1 содержится в зеленых листовых овощах – капустах, салатах, а также в пшенице и других злаках. А вот витамина K_2 в них мало, он синтезируется из витамина K_1 в организме животных и птиц, питающихся травами и злаками, а именно в жировых тканях, а также попадает в молоко и во все продукты, которые из него делают. Современная концепция здорового питания гласит, что все продукты должны быть обезжиренными, т.е. лишенными витамина К. Да и самих животных и птицу почти перестали кормить зеленой травой и злаками, переведя на корма, лишенные витамина K_1. В результате они тоже перестали синтезировать для нас K_2. Сливочное масло и прочие молочные продукты стали по преимуществу не полезными.

В обезжиренных твороге и молоке витамин К полностью отсутствует. Выходит, то здоровое питание, которое последние годы нам усиленно пропагандируют, только вредит. В обезжиренном твороге повышенное содержание кальция, но вещества, которое грамотно распределяет его по организму, нет. Значит, любителей обезжиренных продуктов, боящихся накопления холестерина в организме, поджидает дисбаланс веществ в организме. Кстати, о холестерине. Он участник создания бляшек на стенках сосудов, но вместе с кальцием. Однако, поскольку витамин К препятствует отложению кальция на стенках сосудов, то и холестерин при достаточном содержании данного витамина там не накопится. Выходит, по-настоящему здоровая пища хоть и содержит холестерин, но включает и противодействие вредной работе холестерина.

Другой источник витамина К, которым является нормальная флора кишечника, также страдает. Ведь любые проблемы с пищеварением могут способствовать дефициту витамина К [82], основной из которых на сегодняшний день является дисбактериоз.

Прием большого количества различных лекарственных препаратов, присутствие консервантов, антибиотиков в продуктах питания, повышенный радиационный фон – все это привело к тому, что почти каждый человек подвержен нарушению нормальной флоры кишечника, а стало быть, и дефициту витамина К. Кроме того, гиповитаминоз могут вызывать: язвенный колит, целиакия, синдром укороченной тонкой кишки, операции ЖКТ, проблемы с функцией поджелудочной железы, печени, желчного пузыря. Лекарственные препараты, не только вызывающие дисбактериоз, но и многие другие: антикоагулянты, салицилаты – способствуют гиповитаминозу [83]. Недостаточность витамина К чаще развивается эндогенно, вызванная нарушением образования его в кишечнике или нарушением всасывания. Существует ряд доказательств, что и процесс старения сам по себе может способствовать дефициту витамина К.

Итак, можно сделать вывод, что у большинства людей на сегодняшний день имеет место не только дефицит такого важного и трудноусвояемого микроэлемента, как кальций, но также и недостаток веществ, которые делают его работу эффективной, что создает условия для развития остеопороза и атеросклероза. Поэтому и проводить профилактику этих заболеваний необходимо, применяя кальций только в сочетании с ними, т.е. с витаминами Д и К [84-86].

Список литературы

1. Древаль А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017.

2. Sanchez B., Lopez-Martin E., Segura C., Labandeira-Garcia J.L., Perez-Fernandez R. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) increases the Striped GDNF mRNA and protein expression in adult rats. Brain Res Mol Brain Res. 2002; 108: 143-146.

3. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

5. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S., Weiler H., Puil L., Ooi D. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007; 158: 1-235.

6. Древаль А.В., Коробкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина Д (обзор литературы). Русский медицинский журнал. 2017; 1: 53–56.

7. Cantorna M.T., Mahon B.D. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factors affecting autoimmune disease prevalence. Exp Biol Med (Maywood). 2004;229(11):1136-42.

8. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Rheum Dis. 2007; 66 (9): 1137-1142.

9. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004;50(1):72-77.

10. Ponsonby A.L., McMichael, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: a view from epidemiological studies. Toxicology. 2002; 181-182: 71-78.

11. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D 3, and the immune system. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 1717.

12. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001; 358 (9292): 1500-1503.

13. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. et al. Vitamin D and calcium in relation to type 2 diabetes, women in 2006. Diabetes care. 2006; 29: 650-656.

14. Cantorna T. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Bio. 2006; 92: 60-64.

15. Wang Y., Chiang Y.H., Su T.P., Hayashi T., Morales M., Hoffer B.J., Lin S.Z. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. Neuro Pharmacol. 2000; 39: 873-880.

16. Калуев А.В., Еремин К.О., Туохимаа Р. Механизмы нейропротекторного действия витамина D (3). Биохимия (Москва). 2004; 69(7): 738-741.

17. McGrath J.J., Burne T.H., Féron F., Mackay-Sim A., Eyles D.W. Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia: A 10-Year Update. Schizophr Bull. 2010; 36(6): 1073-1078.

18. Ingraham B.A., Bragdon B., Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. Curr Med Res Opin. 2008; 24(1):139-149.

19. Vitamin D and cancer: Overview, Priorities and Challenges: IARC Working Group Reports. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.

20. Holick M. Vitamin D. A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003; 88:296-307.

21. Morris J.G., Earle K.E. Vitamin D and calcium requirements of kittens. Vet Clin Nutr 1996; 3: 93.

22. Pitcher T., Pettifor J.M., Buffenstein R. The effect of dietary calcium content and oral vitamin D3 supplementation on mineral homeostasis in a subterranean mole-rat Cryptomys damarensis. Bone Miner. 1994; 27: 145-157.

23. How K.L., Hazewinkel H.A., Mol J.A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. Gen Comp Endocrinol. 1994; 96(1): 12-18.

24. Velluz L., Amiard G., Petit A. Le precalciferol-ses relations d'equilibre avec le calciferol. [Precalciferol and its relationship of equilibrium with calciferol]. Bull Soc Chim Fr. 1949; 16: 501-508.

25. Holick M.F., Tian X.Q., Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 3124-3126.

26. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-281.

27. Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

28. Garten A., Schuster S., Kiess W. The insulin-like growth factor in adipogenesis and obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41(2): 283-295.

29. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J. et al. Adipocity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(7): 4119-4123.

30. Bodnar L.M., Catov J.M., Roberts J.M., Simhan H.N. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. J Nutr. 2007; 137(11): 2437-2442.

31. Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C., Liu S. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adult. Diabetes Care, 2005; 28: 1228-1230.

32. Lee J.G., Kay E.P. FGF–2–induced wound in corneal endothelial cell requires Cdc42 activation and Rho inactivation through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Inv Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(4): 1376-1386.

33. Holick M.F. Vitamin D: D-underappreciated bright hormone that is important for skeletal and cellular health. Kerr OPIN Endocrinol Diabetes. 2002; 9: 87-98.

34. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-281.

35. Desai N.S., Tukvadze N., Frediani J.K., Kipiani M. et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. Nutrition. 2012; 28(4): 362-366.

36. Шмакин А.Б. Развитие климатологических исследований в Институте географии Российской академии наук. Известия РАН. 2008; 5: 95–105.

37. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2015.

38. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences

for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev. 2001; 22(4): 477-501.

39 Need A.G., Morris H.A., Horowitz M., Nordin C. Effects of skin thickness, age, body mass fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am J Clin Nutr. 1993; 58: 882-885.

40. Holick M.F. Vitamin D: Extraskeletal health. Rheum Dis Clin North Am. 2012; 38(1): 141-160.

41. Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 3(79): 362-371.

42. Макаров Г.А. Механизмы расстройств синтетических процессов в тканях на фоне пролонгированной гиподинамии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1974; 4: 41–45.

43. Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet. 1989; 1: 1104-1105.

44. Reid I.R., Gallagher D.J.A., Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. Age Aging. 1985; 15: 35-40.

45. Chuck A., Todd J., Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. Photochem Photoimmunol Photomed. 2001; 17: 168-171.

46. Specker B., Tsang R.C., Hollis B.W. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. Am J Dis Child. 1985; 139: 1134-1137.

47. Kreiter S.R., Schwartz R.P., Kirkman H.N., Charlton P.A., Calikoglu A.S., Davenport M. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr. 2000; 137: 2-6.

48. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E., Gillespie C., Hollis B.W., Looker A.C. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 187-192.

49. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med 2002; 112: 659-662.

50. Bell N.H., Epstein S., Greene A., Shary J., Oexmann M.J., Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. J Clin Invest. 1985; 76: 370-373.

51. Lucas J.A., Bolland M.J., Grey A.B., Ames R.W., Mason B.H., Horne A.M., Gamble G.D., Reid I.R. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. Osteoporos Int. 2005; 16(12): 1641-1648.

52. Steingrimsdottir L., Gunnarsson O., Indridason O.S., Franzson L., Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA. 2005; 294 (18): 2336-2341.

53. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Consumption of vitamin D: a global perspective of current status. Nutr J. 2005; 135 (2): 310-316.

54. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin-induced artery calcification is accelerated growth and vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20 (2): 317-27.

55. Fruchart J.C., Nierman M.C., Stoes E.S.G., Kastelein J.J.P., Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk factor assessment. Circulation. 2004; 109 (Suppl): 15–19.

56. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., Hannan M.T., O'Donnell C.J., Wilson P.W. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: The Framingham Heart Study. Calcified Tissue Int. 2001; 68(5): 271-276.

57. Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E., Detrano R. et al. Bone mineral density and atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study. Atherosclerosis. 2010; 209 (1): 283-289.

58. Burt M.G., Mangelsdorf B.L., Srivastava D., Petersons C.J. Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function. J Bone Miner Res. 2013; 28 (2): 412-418.

59. Brody T. Nutritional biochemistry. 2nd ed. San-Diego: Academic Press, 1999.

60. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008.

61. Shearer M.J. Vitamin K. Lancet. 1995; 345 (8944): 229-234.

62. Koshihara Y., Hoshi K., Ishibashi H. et al. Vitamin K2 promotes 1-alpha-25 (OH) 2 vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. Calcif Tissue Int. 1996;59: 466-473.

63. Vermeer C., Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. J Bone Miner Metab. 2001; 19: 201-206.

64. Berkner K.L. The vitamin K-dependent carboxylase. J Nutr. 2000; 130:1877-80.

65. Sunnerhagen M., Drakenberg T., Forsen S. Effect of Ca2+ on the structure of vitamin K-dependent coagulation factors. Haemostasis. 1996; 26: 45-53.

66. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamatecontaining proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. Biochem J. 1990; 266: 625-36.

67. Suttie J.W. Synthesis of vitamin K-dependent proteins. FASEB J. 1993; 7: 445-52.

68. Bouchard B.A., Furie B.C. Vitamin K-dependent biosynthesis of carboxyglutamic acid Blood. 1999; 93: 1798-808.

69. Weber P. Vitamin K and bone health. Nutrition. 2001; 17: 880-887.

70. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013; 2: 11–14.

71. Luo G., Ducy P., McKee M.D. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilagen mice lacking matrix GLA protein. Nature. 1997; 386: 78-81.

72. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci. 2000; 5(6): 546-551.

73. Adams J., Pepping A. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. J Health Syst Pharm. 2005; 62(15): 1574-81.3.

74. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect menatetrenone (Vit. K2) on bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of Etidronate. J Orthop Science. 2001; 6 (6): 487-492.

75. Koshihara Y., Hoshi K., Okawara R. et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. J Endocrinol. 2003; 176: 339-348.

76. Vervoort L.M., Ronden J.E., Thijssen H.H. Potent antioxidant activity of vitamin K in the cycle of microsomal lipid peroxidation. Biochem Pharmacol. 1997; 54 (8): 871-876.

77. Carey I., Portoukalian J., Vicaretti R., Rochford J., Potvin S., Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. J Nutr. 2000; 1 (134): 167-172.

78. Shea M.K., Booth S.L., Massaro M. et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. Am J Epidemiol. 2008;167:313–20.

79. Habu D., Shiomi S., Tamori A., Takeda T. et al. The role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis. JAMA. 2004; 292 (3): 358-61.

80. Knapen M.H.J., Kon-SiongG.J. et al. Vitamin K-induced changes in indicators of osteoblast activity and urinary calcium loss. Calcif tissue Int. 1993; 53 (2): 81-85.

81. Booth S.L. et al Assessment of dietary phylloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. Eur J Clin Nut. 1995; 49 (11): 832-841.

82. Krasinski S.D., Russell R.M., Furie B.C., Kruger S.F., Jacques P.F., Furie B. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. Am J Clin Nutr. 1985; 41: 639-643.

83. Crowther M.A., Julian J., McCarthy D. et al. Treatment of warfarin associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. Lancet. 2000; 356 (9241): 1551-1553.

84. Matsunaga S., Ito H., Sakou T. The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. Calcif Tissue Int. 1999; 65: 285-289.

85. Braam L.A., Knapen M.H., Geusens P. et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. Calcif Tissue Int. 2003; 73: 21-26.

86. Hirano J., Ishii Y. Effects of vitamin K2, vitamin D, and calcium on the bone metabolism of rats in the growth phase. J Orthop Sci. 2002; 7: 364-369.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 241962.
E-mail: erytrab@gmail.com

Информация об авторах

Костюченко Лилия Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 241962.
E-mail: lilya.kostyuchenko@mail.ru
Харитонова Наталья Сергеевна, врач эндокринолог медицинского центра «Исида», г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, ул. Партизанская, 132.
Тел.: (3852) 622020.
E-mail: xlorab@gmail.com

© КУЛИКОВ В.А., ГРЕБЕННИКОВ И.Н., 2012

РОЛЬ ВИТАМИНОВ Д И К В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

КУЛИКОВ В.А., ГРЕБЕННИКОВ И.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии

Резюме. В обзоре литературы суммированы результаты научных исследований о роли витаминов Д и К в механизмах развития сосудистой кальцификации и атеросклероза. Полученные экспериментальные и клинические результаты доказывают наличие связи между дефицитом витамина Д и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако рекомендации о рутинном использовании добавок витамина Д в целях первичной или вторичной профилактики атеросклероза пока преждевременны. Роль витамина К в развитии атеросклеротических поражений сосудов у человека остается пока не вполне ясной.

Ключевые слова: витамины Д и К, сосудистая кальцификация, атеросклероз.

Abstract. In this literature review the results of recent scientific researches on the role of vitamins D and K in the development mechanisms of vascular calcification and atherosclerosis are summarized. The received experimental and clinical data prove the presence of the relationship between vitamin D deficiency and the increased risk of cardiovascular diseases development. However recommendations with respect to the routine use of dietary vitamin D supplements for primary or secondary prevention of atherosclerosis are still premature. The role of vitamin K in the development of atherosclerotic lesions of vessels in the human beings remains not clearly understood.

Кальцификация артериальных сосудов является общим патоморфологическим признаком сердечно-сосудистых заболеваний и хронической почечной недостаточности (ХПН). Степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с развитием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и их нестабильностью, а также с высоким риском развития инфаркта миокарда [1, 2]. Мета-анализ 30 научных сообщений о взаимосвязи сосудистой кальцификации с сердечно-сосудистой патологией, охватывающий 218000 участников и 10 лет наблюдения, показал, что наличие кальцификации артериальной стенки ассоциируется с 3-4-кратным повышением как риска общей смертности, так и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Более того, уровень кальция в коронарных артериях (индекс кальциноза по Agatston) является предиктором развития ишемической болезни сердца и мозговых инсультов [4, 5]. У пациентов с

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии. Тел.: 8 (0212) 37-24-52 – Куликов В.А.*

ХПН степень кальцификации коронарных артерий расценивается в качестве прогностического маркера смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Эссенциальная роль витамина Д в формировании костной ткани и витамина К в свертывании крови установлены еще в первой половине прошлого столетия. Сегодня же накапливаются научные доказательства о роли этих витаминов в других физиологических и патологических процессах, в том числе вовлечение их в процесс кальцификации сосудов и развития атеросклероза.

Целью данного обзора является суммирование новых научных данных о роли витаминов Д и К в процессах кальцификации сосудов и механизмах развития атеросклероза.

Витамин Д (кальциферол) – жирорастворимый витамин, который образуется в коже при действии ультрафиолетовых лучей или поступает в организм с пищевыми продуктами. В печени происходит его гидроксилирование с образованием 25-ОН-витамина Д, или кальцидиола. Кальцидиол поступает в кровь и транспортируется к почкам, где при участии 1-альфа-гидроксилазы происходит второе гидроксилирование с образованием 1,25-дигидрокси-производного витамина Д (1,25-$(OH)_2$-витамин Д), или кальцитриола (рис. 1). В плазме крови кальцидиол и кальцитриол переносятся витамин-Д-связывающим белком (ВДСБ). Этот плазменный белок не только является главным переносчиком витамина Д и его метаболитов, но также имеет другие важные свойства [7].

Кальцитриол является биологически активной формой витамина Д. Большинство биологических эффектов кальцитриола обусловлены его связыванием с ядерным рецептором, который действует как лиганд-активируемый фактор транскрипции. Главные шаги, контролирующие экспрессию клеточных генов, включают в себя образование гормон-рецепторного комплекса, гетеродимеризацию с ретиноидным Х рецептором и связывание гетеродимера с витамин-Д-чувствительным участком ДНК. Кальцитриол также может действовать на клетки-мишени и через негеномные сигнальные пути [8].

Рецептор к витамину Д идентифицирован в 35 типах клеток, в том числе и

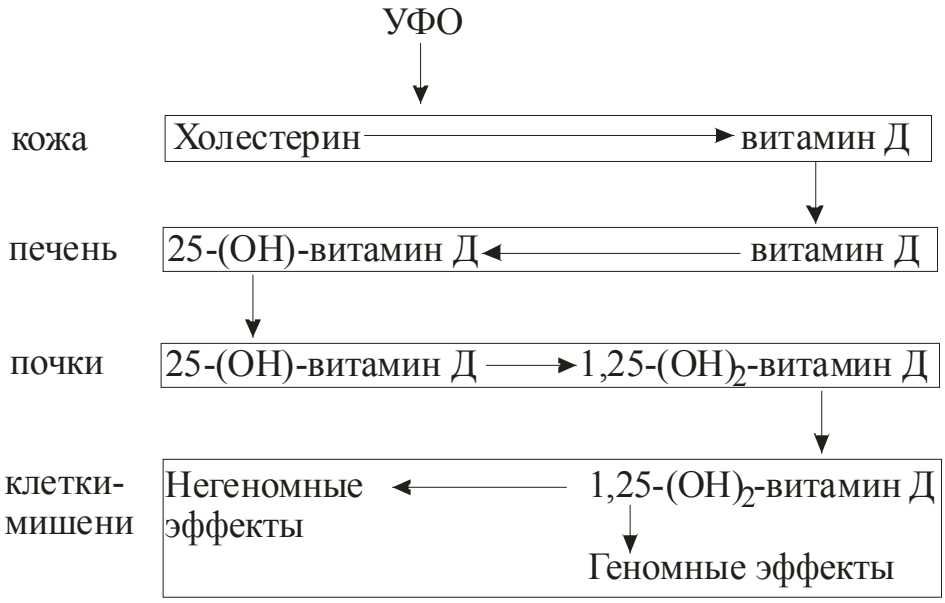


Рис. 1. Метаболизм витамина Д.

в гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках. Кроме того, обнаружено, по меньшей мере 17 типов клеток, обладающих 1-альфа-гидроксилазной ферментной активностью для образования кальцитриола в качестве паракринного, аутокринного и даже интракринного регулятора [9]. Биологическая роль этого пути образования кальцитриола не вполне понятна, но исследования in vitro показывают, что этот процесс может быть вовлечен в широкий круг регуляции физиологических функций, включая регуляцию образования цитокинов, процессы воспаления и фиброза, иммунного ответа и регуляцию активности ренин-ангиотензиновой системы (РААС) [10-12].

Некоторые механизмы сосудистой кальцификации

Кальцификация стенки артерии подразделяется на два типа: кальцификация внутренней оболочки (интима) артериальной стенки и кальцификация средней оболочки (медиа) артерий. Кальцификация интимы артерий представляет собой этап в развитии атеросклероза, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-хелперов в ответ на аккумуляцию окисленных ЛПНП, миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов. Активированные макрофаги образуют и секретируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) [13]. Эти изменения способствуют сверхэкспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП). Матриксные металлопротеиназы – семейство внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации и дифференциации клеток. Повышенная активность ММП может быть причиной дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим её разрывом и тромбозом просвета сосуда. У мышей, нокаутированных по генам ММП-2 и ММП-9, кальцификация сосудов не развивается [14], а ингибирование активности ММП может снижать накопление кальция в артериальной стенке грызунов [15].

Кальцификация средней оболочки артерий, иногда называемая склерозом Менкеберга, характеризуется концентрическим отложением кальция без развития воспалительной реакции. Одной из биологических функций гладкомышечных клеток, составляющих основу средней оболочки артерий, является образование ингибиторов кальцификации, таких как пирофосфаты, матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок и белок остеопонтин. Последние два белка экспрессируются при первом и втором типах кальцификации сосудов. Дефицит ингибиторов – один из важнейших патофизиологических механизмов сосудистой кальцификации [13].

Пирофосфаты ингибируют образование кристаллов гидроксиапатита. Дефицит нуклеотидпирофосфатазы, которая продуцирует внеклеточный пирофосфат, ведет к развитию тяжелой кальцификации средней стенки артерий, подчеркивая факт, что кальцификация при недостатке ингибиторов может происходить и при нормальных уровнях кальция и фосфатов в крови. Матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок (МГБ) тормозит рост кристаллов солей кальция, а связываясь с костным морфогенным протеином-2, блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации гладкомышечных клеток сосудов. Остеопонтин ингибирует образование гидроксиапатита и активирует остеокласты.

Кальцификация средней оболочки артерий сопровождается снижением эластичности сосудов, что имеет нежелательные гемодинамические последствия и способствует развитию гипертрофии левого желудочка [13]. Риск развития кальцификации средней оболочки артерий резко возрастает при ХПН и сахарном диабете [16, 17].

Молекулярную картину развития сосудистой кальцификации дополняет участие в ней системы остеопротегерин/

лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (рис. 2).

Остеопротегерин (ОПГ) – белок, который экспрессируется многими тканями, но прежде всего остеобластами. ОПГ ингибирует дифференцировку остеокластов и является модулятором костной резорбции благодаря своему действию в качестве «ловушки» другого белка – лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL). Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В также образуется остеобластами и другими типами клеток и в отсутствие ОПГ активирует мембранный рецептор преостеокластов (рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В, RANK), что ведет к дифференцировке преостеокластов в «зрелые» остеокласты, их дальнейшей активации и резорбции костной ткани [18].

У крыс, нокаутированных по ОПГ-гену, обнаружен не только тяжелый остеопороз, но и выраженная кальцификация медии аорты и легочных артерий [19]. У потомства ОПГ-дефицитных мышей, скрещенных с мышами, нокаутированными по апо-Е-гену (генетическая модель развития атеросклероза), обнаружен более выраженный остеопороз в сочетании с большей кальцификацией и прогрессией атеросклеротических бляшек [20]. Хотя введение ОПГ снижает степень сосудистой кальцификации у экспериментальных животных [21], не было отмечено влияния ОПГ на размер и число атеросклеротических бляшек [22]. Эти экспериментальные данные привели к предположению, что ОПГ может снижать сосудистую кальцификацию посредством супрессии костной резорбции, но с «нейтральным» эффектом на очаги атеросклероза.

Эпидемиологические исследования обнаружили положительную корреляционную связь между уровнем сывороточного ОПГ и заболеваниями сосудов, в том числе и атеросклерозом. Однако интерпретация этой позитивной корреляции в разных исследованиях дается по-разному: от

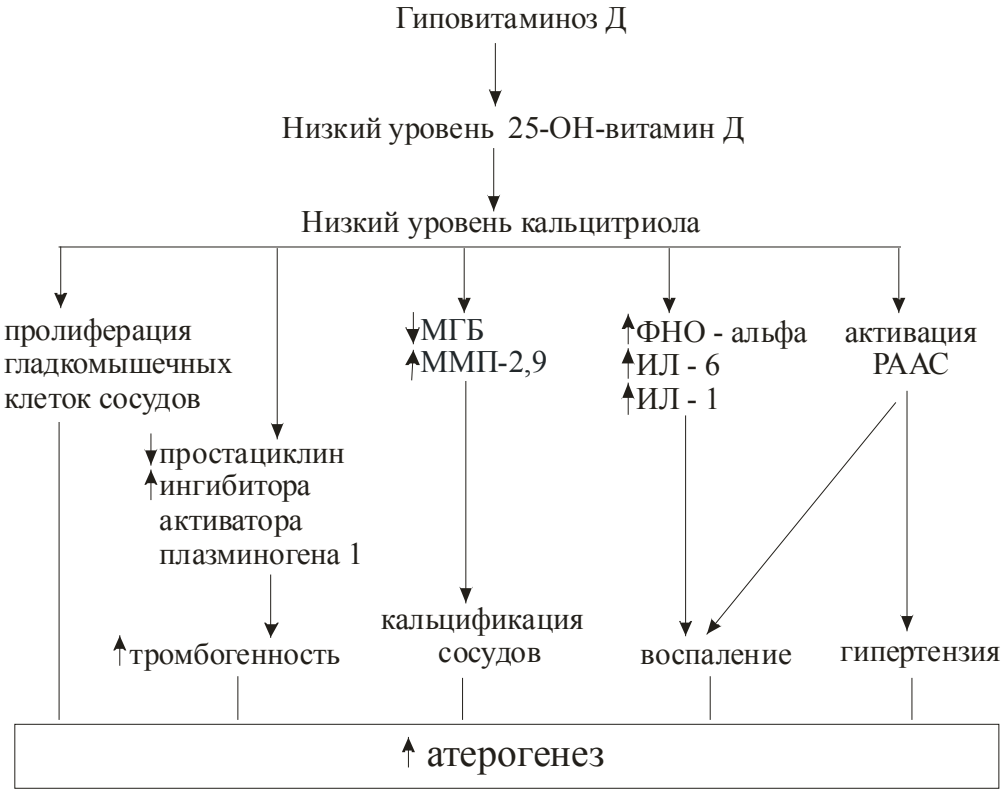


Рис. 2. Роль витамин Д в атерогенезе.

активной роли ОПГ в прогрессировании сосудистой патологии до компенсаторного ответа с целью минимизации оной [23].

Протективное действие витамина Д на сосуды

Кальцитриол и аналоги витамина Д участвуют в регуляции более чем 100 генов. Эти гены вовлечены в процессы регуляции клеточного цикла и ингибирования пролиферации [24].

Одним из значимых действий витамина Д является супрессия воспалительного процесса (рис. 3) [25]. Эндотелиальные клетки могут экспрессировать 1-альфа-гидроксилазную активность и синтезировать кальцитриол. В общем, кальцитриол ингибирует активацию эндотелиальных клеток при воздействии антигенов или цитокинов, а в частности он ингибирует экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках при действии ФНО-альфа [26]. Эти эффекты могут быть биологически важными, так как экспрессия молекул клеточной адгезии выявляется уже в ранние стадии развития атеросклероза. Кальцитриол понижает экспрессию моноцитами и Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа. В опытах in vitro кальцитриол ингибирует образование пе-

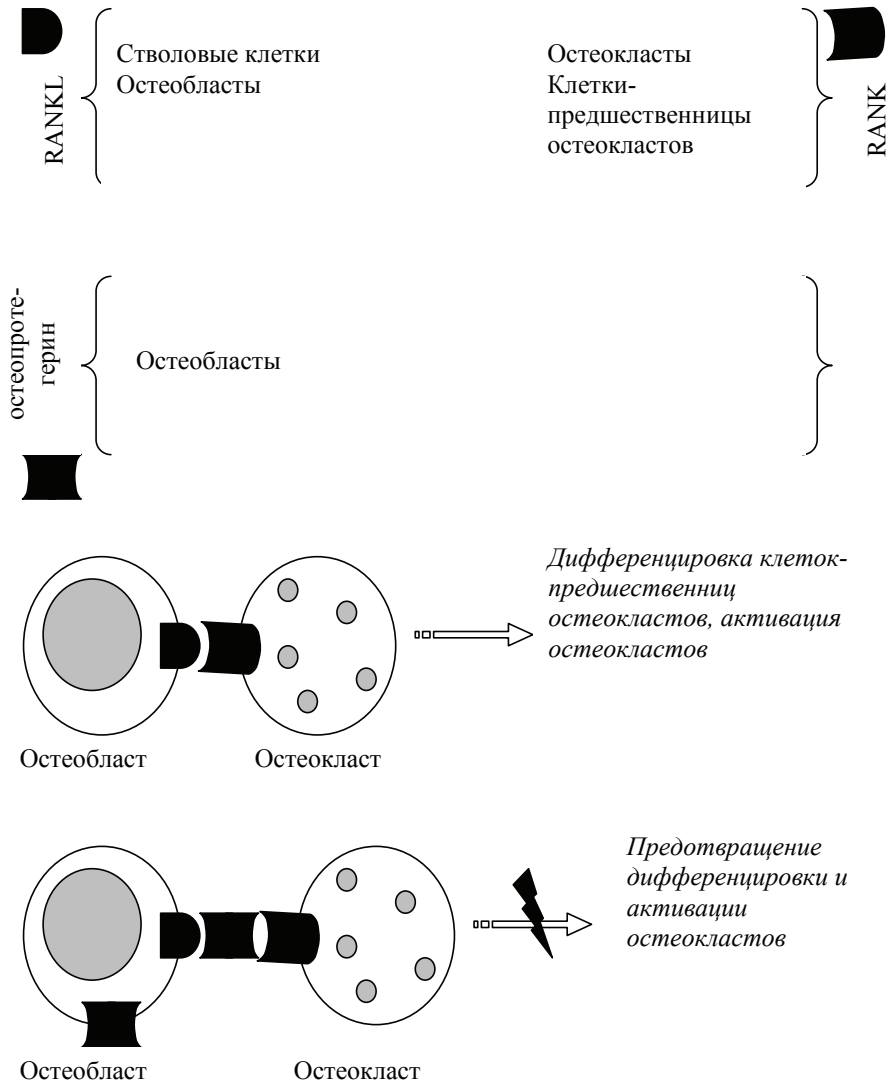


Рис. 3. Система остеопротегерин/лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В.

нистых клеток путем супрессии захвата окисленных ЛПНП [27].

Витамин-Д-связывающий белок в местах повреждения эндотелия может индуцировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [28]. Кальцидиол и кальцитриол ингибируют действие этого белка на гладкомышечные клетки. Кроме того, кальцитриол и аналоги витамина Д понижают экспрессию ММП-2 и ММП-9 и активность сосудистого эндотелиального фактора роста [29].

Пероральное введение кальцитриола тормозит развитие атеросклероза у мышей вследствие повышения количества регуляторных Foxp3+-Т-лимфоцитов и ингибирования созревания дендритных клеток в атеросклеротических бляшках [30]. В свою очередь, регуляторные Т-лимфоциты подавляют развитие атеросклероза посредством супрессии действия эффекторных Т-лимфоцитов, а зрелые дендритные клетки обязательны для активации последних.

Исследования in vitro со смешанной культурой клеток (макрофаги/гладкомышечные клетки) показали, что кальцитриол и его аналог парикальцитол препятствуют кальцификации внеклеточного матрикса [31]. Активированные макрофаги содействуют сосудистой кальцификации посредством высвобождения факторов кальцификации, таких как костный морфогенный белок-2 и ФНО-альфа. При использовании кальцитриола и его аналогов уровень этих факторов кальцификации явно снижается с одновременным повышением уровня ингибитора кальцификации – белка остеопонтина. Также кальцитриол способен повышать уровень матриксного гамма-карбоксиглутамат-содержащего белка – известного ингибитора кальцификации [32].

Кальцитриол индуцирует образование простациклина в гладкомышечных клетках сосудов, что препятствует тромбообразованию, клеточной адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток [33]. Аналоги витамина Д в гладкомышечных клетках аорты снижают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 [34]. У мышей, нокаутированных по гену рецептора витамина Д, обнаружено повышение артериального давления, уровней сывороточного ангиотензина и тканевого ренина [35]. Экспериментами in vitro было показано, что аналоги витамина Д прямо подавляют экспрессию гена ренина [36].

Витамин Д и сердечно-сосудистая патология

Многими клиническими исследованиями подтверждена взаимосвязь между низким уровнем витамина Д и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и мозговых инсультов [37]. В наиболее известном исследовании NHANES (National health and Nutrition Examination Survey), включавшем 3408 участников, обнаружено увеличение смертности от всех причин (в 1,8 раза) и от сердечно-сосудистых заболеваний (в 2,4 раза) у людей с дефицитом витамина Д [38]. Кроме того, дефицит витамина Д коррелирует с наличием такого фактора риска развития атеросклероза, как ожирение [39].

Результаты ряда эпидемиологических исследований предполагают, что повышенный в сыворотке крови уровень 25-ОН-витамина Д ассоциирован со снижением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В Health Professional Follow-up Study (18225 участников) обнаружено повышение риска развития инфаркта миокарда у участников исследования с уровнем 25-ОН-витамина Д менее 15 нг/мл, в сравнении с группой имеющей уровень 25-ОН-витамина Д более 30 нг/мл [40]. В другом исследовании (3299 участников) риск смерти от сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти у пациентов с уровнем циркулирующего 25-ОН-витамина Д ниже 10 нг/мл был в 2,8 и 5 раз выше, по сравнению с группой лиц с уровнем 25-ОН-витамина Д более 30 нг/мл [41]. Мета-анализ 18 подобных исследований показал, что риск развития ишемической болезни сердца и ранней смерти у людей с низким уровнем 25-ОН-витамина Д был увеличен на 30% и 46 %,соответственно, по сравнению с

лицами с повышенным уровнем 25-ОН-витамина Д [42].

С другой стороны, доказательства, что введение в пищевой рацион витамина Д может снижать указанный риск, пока немногочисленны. Анализ 17 исследований, проведенных в 1996-2009 годах, показал, что только в пяти исследованиях пациентов с хронической почечной недостаточностью и одном популяционном исследовании отмечается небольшое снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии при дополнительном приеме витамина Д [43]. При мета-анализе 18 рандомизированных контролируемых исследований (57000 участников) влияния добавок витамина Д на величину общей смертности обнаружено только незначительное снижение риска общей смертности [44].

Роль витамина К в кальцификации сосудов и атеросклерозе

Витамин К – жирорастворимый витамин, необходимый для свертывания крови [8]. Природный витамин К существует в двух формах: витамин К1 (филлохинон) – растительного происхождения и витамин К2 (менахинон) – животного происхождения. Витамин К является кофактором фермента гамма-глутамат-карбоксилазы, катализирующей гамма-карбоксилирование остатков глутамата некоторых специфических белков (рис. 4). Эти белки участвуют в свертывании крови (факторы свертывания крови II, VII, IX и X; белки C, S и Z), формировании костной ткани и кальцификации мягких тканей (остеокальцин и матриксный γ-карбоксиглутамат-содержащий белок), передаче химических сигналов в клетку (белок gas-6).

В процессе кальцификации сосудов центральная роль принадлежит гладкомышечным клеткам сосудов. Они синтезируют витамин К-зависимый ингибитор кальцификации – матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий белок (МГБ). У мышей, нокаутированных по МГБ-гену, отмечается быстрая (в течение первых недель жизни) кальцификация мягких тканей, включая стенку артерий [45]. Повышение экспрессии МГБ у апоЕ-/--мышей (генетическая модель атеросклероза) тормозит, а делеция МГБ-гена у таких мышей ускоряет кальцификацию интимы атеросклеротических бляшек [46]. Применение у крыс непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) ассоциируется с повышенной кальцификацией артерий [47]. Добавка различных форм витамина К предотвращает кальцификацию артерий у крыс при использовании пероральных антикоагулянтов [48]. Мутации МГБ-гена у людей, приводящие к отсутствию либо потере функциональных свойств МГБ, характеризуются повышенной кальцификацией хрящей и артерий [49]. Применение антагонистов витамина К у людей, также, как и у животных, ассоциируется с повышенной кальцификацией клапанов сердца и коронарных артерий [50, 51].

Для оценки роли витамина К в развитии атеросклероза проведен ряд клинических исследований. Исследования о вза-

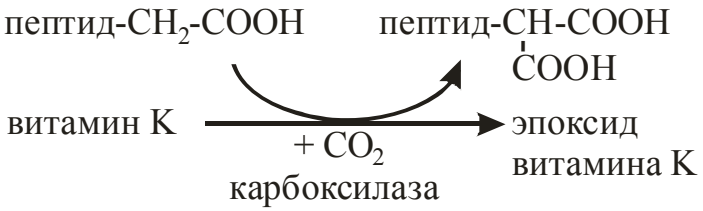


Рис. 4. Функция витамина К.

имосвязи между уровнем кальцификации аорты и потреблением витамина К не обнаружили достоверной ассоциации, и только у женщин в возрастной группе 60-69 лет низкое потребление витамина К сопровождалось более выраженной кальцификацией аорты [52,53]. Потребление филлохинонов не сочетается с риском кальцификации аорты или развитием ишемической болезни сердца у мужчин и женщин в возрасте 55 лет и выше в Роттердамском исследовании [54]. Также и в Nurses Healthy Study [55] и Healthy Professional Study [56] не обнаружено достоверной взаимосвязи между потреблением филлохинона и риском развития ИБС. Тем не менее, данные Фремингемского исследования сердца показали, что потребление пищи, обогащенной витамином К, ассоциируется не только с поступлением других «полезных» компонентов, но также с более низким индексом массы тела и более лучшим липидным профилем сыворотки крови [57]. В связи с этим, предполагается рассматривать потребление филлохинонов в качестве маркера диеты, замедляющей развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

В настоящее время получены важные экспериментальные и клинические доказательства о связи дефицита витамина Д с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако рекомендации о рутинном использовании добавок витамина Д в целях первичной или вторичной профилактики атеросклероза пока преждевременны. Роль витамина К в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у людей остается пока не вполне ясной. Несмотря на предложенный механизм биологического влияния витамина К на процессы кальцификации сосудистой стенки, данные клинических исследований предполагают, что витамин К скорее следует рассматривать в качестве маркера диеты, замедляющей развитие сердечно-сосудистых заболеваний, нежели в качестве независимого фактора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study / J. A. Rumberger [at al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 2157-2162.
2. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with cute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study / S. Ehara [at al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3424-3429.
3. Vascular calcification as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis / R. J. Rennenberg [at al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 5. – P. 185-197.
4. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups / R. Detrano [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1336-1345.
5. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study / R. Vliegenthart [et al.] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 462-465.
6. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? / P. Raggi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 695-701.
7. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor / M.A. Raymond [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 338. – P. 1374-1382.
8. Zempleni, J. Handbook of vitamins / J. Zempleni ed. – 4 ed. – 2007. – 593 p.
9. Kidd, P. M. Vitamine D and K as pleiotropic nutriens / P. M. Kidd // Altern. Med. Rev. – 2010. – V. 15. – P. 199-222.
10. Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response / P.T. Liu [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 311. – P. 1770-1773.
11. 1,25- Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y.C. Li [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 229-238.
12. Artaza, J. N. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells / J. N Artaza, K.C Norris // J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 200. – P. 207-221.
13. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification / T. M. Doherty [et al.] // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 629-672.
14. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D. M. Basalyga [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3480-3487.
15. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification / X. Qin [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 1510-1516.

16. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease / G. M. London [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1943-1951.
17. Edmonds, M. E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus / M.E. Edmonds // Z. Kardiol. – 2000. – Vol. 89 (Suppl 2). – P. 101-104.
18. Khosla, S. Minireview: The OPG/RANKL/ RANK System / S. Khosla // Endocrinology. – 2010. – Vol. 142. – P. 5050-5055.
19. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / N. Bucay [et al.] // Genes. Dev. – 1998. – Vol. 12. – P. 1260-1268.
20. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE-/- mice / B.J. Bennett [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2117-2124.
21. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D / P.A. Price [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1610-1616.
22. Osteoprotegrin (OPG) inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in ldlr mice / S. Morony [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 411-420.
23. Kearns, A. E. Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease /A. E. Kearns, S. Khosla, P. J. Kostenuik // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 155-192.
24. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells / J. R. Wu-Wong [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 186. – P. 20-28.
25. Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? / A. Zittermann // Br. J. Nutr. – 2003. – Vol. 89. – P. 552-572.
26. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced adhesion molecule expression in endothelial cells / M. Martinesi [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2006. – Vol. 30. – P. 365-375.
27. Swalesa, H. H. Vitamin D and cardiovascular disease risk: emerging evidence / H. H. Swalesa, J. Thomas // Curr. Opin. in Cardiol. – 2010. – Vol. 25. – P. 513-517.
28. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor / M. A. Raymond [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 338. – P. 1374-1382.
29. 22-Oxa-1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer / K. Nakagawa [et al.] // Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – P. 1044-1054.
30. With tolerogenic functions atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) / T. Masafumi [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – Vol. 30. – P. 2495-2503.
31. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages requirement of osteopontin / Li Xianwu [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2010. – Vol. 30. – P. 321-326.
32. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells / M. Wakasugi [et al.] // Prostaglandins. – 1991. – Vol. 42. – P. 127-136.
33. Zittermann, A. Putting cardiovascular disease and vitamin D deficiency into perspective / A. Zittermann, S. S. Schleithoff, R. Koerfer // Brit. J. Nutr. – 2005. – Vol. 94. – P. 483-492.
34. Al-Badr, W. Vitamin D and kidney disease / W. Al-Badr, K. J. Martin // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 1555-1560.
35. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure / Y. C. Li [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2004. – Vol. 89-90. – P. 387-392.
36. 1, 25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system / Y. C. Li [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 229-238.
37. Artaza, J. N. Vitamin D and the Cardiovascular System / J. N. Artaza, R. Mehrotra, K. C. Norris // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 1515-1522.
38. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and allcause mortality in older U.S. adults / A. A. Ginde [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2009. – Vol. 57. – P. 1595-1603.
39. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease / T. J. Wang [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 503-511.
40. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study / E. Giovannucci [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1174-1180.
41. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in large study of patients referred for coronary angiography / S. Pilz [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 3927-3935.
42. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies / P. Brondum-Jacobsen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Published online before print August 30 2012.
43. Systematic review: vitamin D and calcium supplementationin prevention of cardiovascular events / L. Wang [et al.] // Ann. Intern. Med. –

2010. – Vol. 152. – P. 315-323.
44. Autier, P. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials / P. Autier, S. Gandini // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 1730-1737.
45. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein / G. Luo [et al.] // Nature. – 1997. – Vol. 386. – P. 78-81.
46. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification / Y. Yao [et al.] // Circ. Res. – 2010. – Vol. 107. – P. 485-494.
47. Price, P. A. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves / P. A. Price, S. A. Faus, M. K. Williamson. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 1400-1407.
48. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats / L. J. Schurgers [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2823-2831.
49. A novel MGP mutation in a consanguineous family: review of the clinical and molecular characteristics of Keutel syndrome / D. J. Hur [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2005. – Vol. 135. – P. 36-40.
50. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? / L. J. Schurgers [et al.] // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 3231-3232.
51. Vitamin K-Antagonists Accelerate Atherosclerotic Calcification and Induce a Vulnerable Plaque Phenotype / L. J. Schurgers [et al.] // PLoS. ONE. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 43229.
52. Vitamin K1 intake and coronary calcification / T. C. Villines [et al.] // Coron. Artery. Dis. – 2005. – Vol. 16. – P. 199-203.
53. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study / K. S. Jie [et al.] // Atherosclerosis. – 1995. – Vol. 116. – P. 117-123.
54. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study / J. M. Geleijnse [et al.] // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 3100-3105.
55. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease but not stroke in women / A. T. Erkkila [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 59. – P. 196-204.
56. Phylloquinone intake and risk of cardiovascular diseases in men / A. T. Erkkila [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 17. – P. 58-62.
57. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring cohort / L. Braam [et al.] // J. Am. Diet. Assoc. – 2004. – Vol. 104. – P. 1410-1414.

Поступила 27.11.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

обзор
review

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ

Хавкин А.И., Комарова О.Н.
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

MALABSORPTION FAT-SOLUBLE VITAMINS AND PROSPECTS OF THEIR USE IN LIVER DISEASES

Khavkin A.I., Komarova O.N.
Pirogov Russian National Research Medical Univercity

Хавкин Анатолий Ильич
Khavkin Anatoly I.
akhavkin@pedklin.ru

Хавкин Анатолий Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гастроэнтерологии НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова».

Комарова Оксана Николаевна — кандидат медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова».

Резюме

В обзорной статье рассматриваются вопросы эффективности и тактики назначения жирорастворимых витаминов, как при холестатических, так и нехолестатических болезнях печени, а также водорастворимых витаминов, в частности, витамина С при желчнокаменной болезни. Окислительный стресс, в результате хронического воспаления является одним из основных механизмов преобразования фиброза печени в цирроз. Дисбаланс между продукцией реактивных форм кислорода и антиоксидантной защитой вызывает ряд патофизиологических изменений в печени, в том числе активацию печеночных звездчатых клеток. У носителей I148M мутации в PNPLA3 не наблюдалось уменьшения концентрации в печени витамина А с увеличением тяжести заболевания, но отмечалось снижение уровня циркулирующего ретинил пальмитата и ретинол-связывающего белка. К назначению витамина А при болезнях печени следует подходить с осторожностью. Гипервитаминоз А приводит к ускоренному фиброзу печени и стимулирует канцерогенез. В настоящее время активно изучается возможность использования витамина Е, как антиоксиданта, у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Его присутствие в мембранах фосфолипидного бислоя клеток позволяет предотвратить окисление неферментативных компонентов клеток свободными радикалами. Витамин Е может подавлять профибротические процессы. У пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями печени распространена недостаточность витамина К, даже при его назначении, и связана со степенью холестаза и тяжестью заболевания. Гиповитаминоз D при болезнях печени также связан с тяжестью заболевания: коррелирует с выраженностью печеночной недостаточности и инфекционными осложнениями. Витамин D является независимым прогностическим параметром риска смертности у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: жирорастворимые витамины; витамины A, D, E, K, C; болезни печени; холестаз; фиброз; желчнокаменная болезнь.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 131 (7): 86–94

Summary

In a review article considers issues of efficiency and tactics of the purpose of fat-soluble vitamins, as in cholestatic and noncholestatic liver disease, as well as water-soluble vitamins, particularly vitamin C cholelithiasis. Oxidative stress due to chronic inflammation is one of the major conversion mechanisms of liver fibrosis in cirrhosis. The imbalance between production of reactive oxygen species and antioxidant defense causes a number of pathophysiological changes in the liver, including activation of hepatic stellate cells. The carriers of the I148M PNPLA3 mutation was not observed concentration reduction in liver vitamin A with increasing severity of the disease, but the observed decrease in the level of circulating retinyl palmitate and retinol-binding protein. To the appointment of vitamin A in liver disease should be approached with caution.

Hypervitaminosis A leads to accelerated liver fibrosis and stimulates carcinogenesis. Currently actively studied the possibility of using vitamin E as an antioxidant, in patients with non-alcoholic fatty liver disease. His presence in the membranes phospholipid bilayer allows cells to prevent non-enzymatic oxidation of cell components by free radicals. Vitamin E can suppress the profibrotic processes. In patients with chronic cholestatic liver disease is common, vitamin K deficiency, even when administered, and is associated with the degree of cholestasis and severity of disease. The vitamin D deficiency, liver disease is also associated with the severity of disease correlated with the severity of liver failure and infectious complications. Vitamin D is an independent prognostic parameter for mortality risk in patients with liver cirrhosis.

Keywords: fat-soluble vitamins; vitamins A, D, E, K, C; liver disease; cholestasis; fibrosis; cholelithiasis.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 131 (7): 86–94

Витамины — низкомолекулярные органические соединения, которые подразделяются на два класса в зависимости от растворимости: жиро- и водорастворимые. Свойство витаминов растворяться в разных средах является важным фактором для понимания механизма их всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

В отличие от водорастворимых, основная проблема жирорастворимых витаминов (ЖРВ) состоит в их транспортировке к мембране энтероцита в полости ЖКТ. Выделяясь из пищевых продуктов, эти витамины попадают в водную среду химуса, где растворить не могут. Для этого, так же как и все остальные жиры, ЖРВ проходят процесс эмульгирования желчью. В качестве транспортных систем, доставляющих ЖРВ к эпителиальной выстилке тонкой кишки, выступают образования, получившие название мицелл, образующиеся из солей желчных кислот. В этом случае ЖРВ входят в состав смешанных мицелл вместе с другими жирами: фосфолипидами, холестерином, жирными кислотами и т. д. Подходя к поверхности энтероцитов, ЖРВ совместно с другими жирами освобождаются из мицелл и диффундируют через их мембрану внутрь клетки. В энтероцитах ЖРВ входят в состав хиломикронов (гликопротеины), которые транспортируют их в лимфу. Всасываются в основном в проксимальном отделе тонкой кишки путем пассивной диффузии.

Преобразование витамина А в активную форму происходит в печени человека или животных, где он может накапливаться. Всасыванию β-каротина в небольших количествах способствует витамин Е, тогда как в больших концентрациях витамин Е блокирует всасывание и витамина А, и его предшественника.

Действие биологически активных форм витамина А является дозозависимым, распространяется на многие органы и проявляется на молекулярном, субклеточном, клеточном, популяционно-клеточном и органном уровнях.

Риск дефицита и дефицит витамина А развивается вследствие мальабсорбции жиров любого генеза. Наиболее часто при экзокринной недостаточности поджелудочной железы, целиакии, болезни Крона. Характерен дефицит витамина А при расстройстве транспорта (абеталипопротеинемии) и заболеваниях печени. Характерными клиническими проявлениями дефицита витамина А являются ухудшения ночного зрения, сухость кожи и волос. Описаны пятна Битот (Bitot, поверхностные, неправильной формы, белые поражения на конъюнктиве обоих глаз), как проявления дефицита витамина А у пациентов с целиакией [1].

При гиповитаминозе А изменяются пролиферация, дифференцировка и продолжительность жизненных циклов клеток. Эпидермис реагирует на недостаток витамина А истончением ростковой зоны, полиморфизмом ядер, утолщением рогового слоя. Для многослойного плоского неороговевающего и мягкокератинизирующегося видов эпителия при дефиците витамина А характерны кератинизация и гиперкератоз, что отмечено для эпителия полости рта, гортани, пищевода, влагалища. Описан также случай эзофагита вследствие гиперкератоза как результат дефицита витамина А [2].

На ранних стадиях гиповитаминоза А в эпителии тонкой кишки наблюдается увеличение продолжительности S- и укорочение G2-периодов, задерживается дифференцировка клеток в зрелые бокаловидные и падает их функциональная активность. По мере нарастания гиповитаминоза А на фоне общего снижения пролиферативной активности в некоторых видах эпителия развиваются очаги его базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии. Максимальной чувствительностью к изменению содержания в пище витамина А обладают быстро пролиферирующие ткани, такие, например, как эпителий крипт кишечника. Умеренно повышенные дозы витамина А стимулируют подъем митотической активности клеток, это происходит параллельно с повышением способности популяции синтезировать ДНК. Отмеченный эффект не связан с усилением репарации ДНК, и определяется дозозависимым ростом численности клеток, начинающих репликацию ДНК. Субклинический дефицит витамина А часто определяется по концентрации в сыворотке ретинола ниже, чем 0.70 мкмоль/л (20 мкг/дл). При тяжелой недостаточности витамина А — ниже 0.35 мкмоль/л (10 мкг/дл) [3].

Витамин D (холекальциферол) всасывается в проксимальном отделе тонкой кишки. Образование активной формы витамина, кальцитриола, происходит в два этапа: в печени и почках.

Гиповитаминоз D является преобладающим среди лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. Низкое потребление витамина D, мальабсорбция жиров, дефицит желчных кислот, уменьшение поверхности всасывания, повышенная проницаемость кишечника и потеря функции печени — условия, часто связанные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Поэтому пациенты с заболеваниями ЖКТ и печени могут

особенно подвержены дефициту жирорастворимых витаминов, и в частности, витамина D.

Дефицит витамина D распространен среди пациентов с муковисцидозом и, как при холестатических, так и не холестатических заболеваниях печени. Это объясняется уменьшением потребления витамина Д и нарушением превращения витамина D в 25-гидроксивитамин D (25-OHD), которое происходит в печени. 25-OHD — самый распространенный метаболит в человеческом организме и свидетельствует в целом о статусе витамин D организма [4].

Для поддержания долженствующих уровней витамина D в крови (уровень в крови 25-OHD не менее 32 НГ/мл) дозы витамина D должны быть больше рекомендуемых в настоящее время, особенно у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени [5].

Активная форма витамин D $1,25(OH)_2D$, играет важную роль в гомеостазе кальция, костного метаболизма и регулировании иммунной системы. 1,25-гидроксивитамин D повышает усвоение кальция в тонкой кишке, взаимодействуя с рецептором витамина D-ретиноевой кислоты и рецепторного комплекса, усиливая экспрессию эпителиальных кальциевых каналов и кальций-связывающего белка, расположенного в энтероците [6].

В последнее время появились основания предположить, что уровень, по крайней мере, 30 нг/мл (75 нмоль/л) необходим для уменьшения гиперпаратиреоза и максимального кишечного транспорта кальция. Heaney RP и соавт. обнаружили увеличение кишечного транспорта кальция на 45–65% у здоровых женщин, когда уровни 25OHD были увеличены в среднем от 20 до 32 нг/мл (от 50 до 80 нмоль/л) [7].

Было точно установлено, что витамин D_3 (холекальциферол) — это более мощная форма витамина D, чем витамин D_2 (эргокальциферол) [8]. Доза 400 МЕ витамина D_2/сутки недостаточна для поддержания оптимальных запасов витамина D (25OHD ≥ 32 нг/мл), особенно зимой у здоровых взрослых и детей в северном полушарии. Некоторые исследователи предположили, что суточная доза витамина D3 от 1000 до 4000 МЕ/сутки необходима для того, чтобы достичь и поддерживать в сыворотке крови 25OHD концентрации ≥ 30 нг/мл, начиная с обеспеченности витамином D здоровыми взрослыми [9]. Взрослые и дети с заболеваниями желудочно-кишечного тракта могут иметь еще большую потребность в витамине D при мальабсорбции, снижении воздействия солнечных лучей и потери питательных веществ через воспаленный кишечник. Национальная Академия Наук США отметила, что не наблюдается вредного воздействия витамина D_3 в дозе 2000 МЕ/сут [10]. При изучении уровня витамина D у пациентов с аутоиммунным гастритом (АИГ), было выявлено его значительное снижение, по сравнению с пациентами с неспецифическим гастритом или населения в целом. Это поддерживает гипотезу о том, что гиповитаминоз D может быть фактором риска развития аутоиммунных заболеваний.

Активный витамин Е (α-токоферол) образуется в двенадцатиперстной кишке под действием эстераз поджелудочной железы. Транспортируется в тонкой кишке с помощью мицелл, для чего проходит стадию эмульгирования желчью. Адсорбируется в проксимальной части тонкой кишки с помощью пассивной диффузии и, возможно, специфического транспортера. При высокой концентрации всасывается около 80%, при низкой — 20% общего количества поступившего в кишечник витамина. Всасывание витамина Е возрастает при уменьшении потребления витамина D, ионов цинка, магния, меди и селена. Высокие концентрации витамина Е блокируют потребление витамина D. Возможно, это связано с использованием одних и тех же мест для диффузии через мембрану энтероцитов или переносчиков.

Эффективность всасывания витамина Е повышается с увеличением количества жира в съедаемой пищи [11]. Все липопротеины участвуют в транспорте и тканевом распределения α-токоферола При повышении концентрации липидов (холестерина и триглицеридов) в крови определяются высокие концентрации в сыворотке крови и α-токоферола [12]. Однако при высокой концентрации в крови липидов распределение α-токоферола в тканях может быть существенно измененным.

Тяжелая недостаточность витамина Е встречается редко и связана с определенными генетическими дефектами белков-переносчиков α-токоферола и липопротеинов. Дефицит витамина Е наблюдается у лиц с жировой мальабсорбцией, при которой ухудшается всасывание пищевых жиров и, следовательно, жирорастворимых витаминов, таких как витамин Е. Клинические проявления дефицита витамина Е включают мышечную слабость, атаксию и гемолиз [13].

Суточная потребность в витамине Е 20 мг (30 МЕ). Назначение взрослым витамина Е в дозе от 200 до 800 мг/сутки обычно переносится без побочных эффектов, за исключением желудочно-кишечных расстройств. При дозах от 800 до 1200 мг/сутки могут возникнуть кровотечения. Дозы, превышающие 1200 мг/сутки, могут привести к головной боли, усталости, тошноте, жидкому стулу, судорогам, затуманенному зрению и гонадной дисфункции.

Витамин К участвует в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в полипептидных цепях некоторых белков. Он всасывается в тонкой кишке путем пассивной и активной диффузии. Избыток витаминов А и Е блокирует всасывание витамина К, возможно, в результате конкуренции за одно и то же место диффузии в проксимальном отделе тонкой кишки. В результате такого ферментативного процесса происходит превращение остатков глутаминовой кислоты в остатки гамма-карбоксилглутаминовой кислоты (сокращенно Gla-радикалы). Gla-радикалы, благодаря двум свободным карбоксильным группам, участвуют в связывании кальция и играют важную роль в биологической активности всех известных Gla-белков [14]. Gla-белки участвуют в регулировании свёртывания крови (протромбин (фактор II), факторы VII, IX, X, белок C, белок S и белок Z), метаболизме костной ткани (остеокальцин — Gla-белок кости, или матрица gla белка (MGP)).

Организм накапливает витамин К в очень небольших количествах, которые быстро истощаются

без его регулярного присутствия в рационе. Незначительно снижаются потребности в витамине К за счет витамин К-эпоксидного цикла, который позволяет многократно использовать витамин для карбоксилирования белка. Кроме того, витамин К, точнее витамин K_2, может синтезироваться бактериями, колонизирующими толстую кишку. Изначально считалось, что до 50% потребности человека в витамине К может быть достигнуто путем бактериального синтеза. Однако, все формы витамина К всасываются в тонкой кишке с помощью механизма, требующего наличие солей желчных кислот, в то время как синтез витамина K_2 происходит в толстой кишке. Современные исследования показали, что вклад бактериального синтеза витамина К намного меньше, чем считалось ранее [15]. Дефицит витамина К возникает при неадекватном потреблении, а также нарушении его синтеза бактериями в кишечнике, особенно при назначении антибиотикотерапии. Другими факторами риска дефицита витамина К являются болезни почек и печени, а также заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией жира (воспалительные заболевания кишечника, муковисцидоз), нарушения всасывания в кишечнике. Высокий риск дефицита у пациентов, получающих антагонисты витамина К. Дефицит витамина К приводит к нарушению свертывания крови или кровотечениям. Симптомами недостаточности являются легко появляющиеся синяки и кровотечения из носа, кровоточивость десен, кровь в моче, кровь в кале, мелена или чрезвычайно обильные менструальные кровотечения. Дефицит витамина К может привести к угрожающим жизни внутричерепным кровоизлияниям, особенно у детей раннего возраста. Важно клиническое значение витамина К для пациентов, принимающих варфарин, который подавляет витамин К-зависимое γ-карбоксилирование коагуляционных факторов II, VII, IX и X. Помимо диеты, пациентам назначается витамин К перорально или парентерально. Сейчас эксперты советуют достаточно постоянное диетическое потребление витамина К, что отвечает современным диетическим рекомендациям (от 90 до 120 мкг/сут) для пациентов, принимающих антагонисты витамина К, такие как варфарин. И-за высокой вариабельности ответа пациентов на терапию антагонистами витамина К, было высказано предположение о ежедневном приеме низких доз филлохинона, который может улучшить стабильность антикоагулянтной терапии. Вместе с тем в ряде мета-анализов недавно указано на отсутствие достаточных доказательств для пациентов, принимающих варфарин [16–18].

В литературе рассматриваются вопросы эффективности и тактики назначения жирорастворимых витаминов, как при холестатических, так и нехолестатических болезнях печени, а также водорастворимых витаминов, в частности, витамина С при желчнокаменной болезни.

Окислительный стресс, в результате хронического воспаления является одним из основных механизмов преобразования фиброза печени в цирроз [19]. Дисбаланс между продукцией реактивных форм кислорода и антиоксидантной защитой вызывает ряд патофизиологических изменений в печени, в том числе активацию печеночных звездчатых клеток, окислительного повреждения липидов, нуклеотидов и белков, и инициацию пролиферативных процессов, связанных с регенерацией. Витамин А и его предшественники, каротиноиды, являются важным элементом антиоксидантной защиты организма в связи с их способностью нейтрализовать свободные радикалы в тканях.

В нормальной печени, в состоянии покоя до 70–90% витамина А запасается в гепатоцитах, звездчатых и купферовских клетках в комплексе с липопротеином. При хронических повреждениях печени звездчатые клетки активируются, приобретая пролиферативные и провоспалительные свойства, играющие важную роль в фиброгенезе. Таким образом, депо для витамина А будет истощаться [20].

Вместе с тем, ряд исследователей не наблюдали определенного уменьшения концентрации в печени ретинил пальмитата с увеличением тяжести заболевания на ранних стадиях хронических заболеваний печени. Эта особенность может быть у носителей I148M мутации в PNPLA3, что способствует удержанию ретинил пальмитата внутри печеночной клетки [21]. Так, Mondul A. и соавт. обнаружили у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), являющихся носителями PNPLA3 I148M мутации, снижение уровня циркулирующего ретинил пальмитата и ретинол-связывающего белка [22]. Вместе с тем не было обнаружено никакой ассоциации между уровнями ретинол-связывающего белка и альбумином, если предполагать снижение белковосинтетической функции печени. При циррозе печени также отмечено снижение синтеза ретинол-связывающего белка, что препятствует мобилизации эндогенного витамина А. Назначение пациентам с циррозом печени ретинола не повлияло на уровень в сыворотке крови ретинол-связывающего белка, показало его низкие значения по отношению к концентрации ретинола независимо от дозы препарата. На сегодняшний день, не исключено, что внутриклеточное удержание витамина А способствует прогрессии фиброза и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). А PNPLA3 является фактором развития ГЦК [23].

Таким образом, разумно предположить, что дополнение витамином А может оказывать вредные воздействия у пациентов с хроническими заболеваниями печени [24]. А наблюдающееся снижение в сыворотке крови витамина А отражает его псевдодефицит. Поэтому к назначению витамина А следует подходить с осторожностью у лиц с заболеваниями печени, так как гипервитаминоз А приводит к ускоренному фиброзу печени и может также стимулировать канцерогенез [25].

Однако снижение в сыворотке ретиноидов происходит раньше, чем уменьшение их содержания в депо. По-видимому, истощение антиоксидантов сыворотки может быть связано с системным окислительным стрессом из-за перекисного окисления липидов. В этой связи, дефицит пищевых антиоксидантов, таких как ретиноиды и каротиноиды, могли бы стать важным модифицируемым фактором риска прогрессии хронических заболеваний печени. Например, истощение запасов витамина А, ликопина

и β-каротина широко распространена среди пациентов с хронической HCV-инфекцией. Это явление, как представляется, возникают в самом начале болезни, еще до развития фиброза. Таким образом, разрушение антиоксидантов, в частности, ретиноидов и каротиноидов, происходит в самом начале заболевания и это разрушение параллельно увеличению окислительного стресса и является признаком печеночной активации звездчатых клеток [26].

По данным других исследователей, дефицит витамина А в сыворотке крови отмечается при хронических заболеваниях печени, причем наблюдается усугубление дефицита по мере прогрессирования заболевания [27]. Кроме того, наиболее низкие уровни ретинола отмечаются у пациентов с циррозом печени и являются предиктором ГЦК [28].

Применение антиоксидантов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) оправдано наличием окислительного стресса, что подтверждается повышением в плазме у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) маркера окислительного стресса — тиоредоксина и снижением концентрации антиоксидантных факторов. В настоящее время активно изучается возможность использования витамина Е, эффективность которого была продемонстрирована в ряде исследований. Витамин Е состоит из восьми токоферолов; среди которых α-токоферол является наиболее активным. Его присутствие в мембранах фосфолипидного бислоя клеток позволяет предотвратить окисление неферментативных компонентов клеток свободными радикалами. Витамин Е может также подавлять профибротические процессы [29, 30]. и ядерный фактор-каппа В в печени [31]. Доклинические in-vitro и in-vivo исследования на двух моделях поврежденной фиброзом печени показали, что витамин Е может уменьшать повреждение печени, блокируя оба пути реализации апоптоза и митохондриальной токсичности [32–34].

В исследовании Sanyal A. J. и соавт. сообщалось, что при обследовании пациентов с НАСГ, получающих витамин Е, наблюдалось улучшение всех данных гистологического исследования в сравнении с плацебо за исключением фиброза [35]. Однако результаты, полученные у взрослых пациентов, нельзя экстраполировать на детей, поскольку могут быть несомненные различия в этиопатогенезе заболевания у детей и взрослых.

Крупнейшее рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование применения витамина Е при НАЖБП у детей было проведено Lavine J. E. и соавт., включающее 10 университетских клинических исследовательских центров, где обследовано 173 пациента (в возрасте 8–17 лет) с морфологически подтвержденным НАЖБП. В течение 96 недель одна группа пациентов получала 800 МЕ витамина Е/сутки (58 пациентов), другая — 1000 мг метформина (57 пациентов), группа плацебо — 58 пациентов. Полученные результаты показывают, что ни витамин Е, ни метформин не превосходили плацебо в достижении основного результата устойчивого снижения уровня АЛТ у детей с НАЖБП. При гистологическом анализе отмечалось уменьшение выраженности баллонной дистрофии у пациентов, получающих витамин Е, однако в отношении лобулярного воспаления, жировой дистрофии и фиброза изменений получено не было. [36]. Баллонная дистрофия является главной отличительной особенностью НАСГ, придает больший риск прогрессирования заболеванию и, следовательно, значительное уменьшение выраженности баллонной дистрофии имеет клинически важное значение. Эта особенность отражает повреждение цитоскелета и связывает с другими признаками клеточного повреждения, в том числе повышенной продукцией телец Мэллори и увеличением фрагментов цитокератина. Показатели АЛТ в сыворотке крови вариабельны, поэтому и не могут полностью отражать изменения на гистологическом уровне.

При назначении терапии витамином Е следует учитывать возможность развития побочных эффектов. Так, данные метаанализа показывают повышение риска развития геморрагического инсульта при приеме витамина Е на 20% [37]. Назначение высоких доз (равных или более 400 МЕ/день) повышает риск смертности [38]. Учитывая указанные риски, американской ассоциацией по изучению заболеваний печени рекомендуется использовать витамин Е у взрослых пациентов с НАСГ, но не больных сахарным диабетом, а также детей [39].

Для пациентов с НАСГ фармакотерапия витамином Е и пиоглитазоном дает некоторые преимущества в отдельных случаях. Однако наличие побочных эффектов ограничивает их широкое применение.

Таким образом, на сегодняшний день диета и здоровый образ жизни остаются основой лечения [40].

При холестатических заболеваниях печени существуют риски недооценки распространенности дефицита витамина К. Так, при исследовании недостаточности витамина К у 31 ребенка и взрослых (средний возраст 5,7 лет), при холестатических заболеваниях печени путем определения в плазме крови PIVKA-II (protein induced in vitamin K absence II), маркеров холестаза, протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), витаминов А, Е и 25-гидроксивитамина D (25OHD), у 29% пациентов определялись высокие значения МНО, из них у 68% — повышенные плазменные уровни PIVKA-II, которые положительно коррелировали с конъюгированным билирубином, желчными кислотами, аспартатаминотрансферазой, аланинаминотрансферазой, ПВ и отрицательно — с уровнем 25-гидроксивитамина D. При этом большинство пациентов получали терапию витамином К. Также 71% пациентов имел дефицит витамина D, 29% — дефицит витамина А, и 6% — витамина Е. Таким образом, несмотря на терапию витамином К, высокие значения PIVKA-II показывают существующий дефицит витамина. Этот факт является необходимостью пересмотра рекомендаций по дозированию витамина К при холестатических заболеваниях печени [41]. Статус витамина К был изучен Mager D. R. и соавт. у 43 детей (0,25–15,9 лет) с легкими и умеренными хроническими холестатическими и нехолестатическими болезнями печени. 44 здоровых ребенка (1–18 лет) составили группу контроля. Статус витамина К

оценивался по содержанию в плазме PIVKA-II: значения более 3 нг/мл свидетельствовали о дефиците витамина К. У 54% детей, принимавших витамин К, PIVKA-II превышал 3 нг/мл. Уровень плазменного билирубина, желчных кислот, а также тяжесть заболевания печени положительно коррелировали с PIVKA-II ($p < 0,05$).

Таким образом, недостаточность витамина К распространена у детей при хронических холестатических заболеваниях печени, даже при его назначении. При этом дефицит витамина К был связан со степенью холестаза и тяжестью заболевания печени у детей. Важно, что повышенные значения PIVKA-II отмечались у детей с нормальными значениями протромбина, что указывает на необходимость применения более чувствительных маркеров для характеристики статуса витамина К у детей с хронической болезнью печени [42].

В соответствии с вышедшими в России рекомендациями, в комплекс лечебных мероприятий при алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, лекарственном гепатите, поражении печени, вызванном употреблением наркотических веществ, хронических вирусных заболеваниях печени с целью уменьшения оксидативного стресса и эндотоксин-опосредованного освобождения цитокинов целесообразно использование комплекса экзогенных антиоксидантов (витамины, микроэлементы, биофлавоноиды) [43]. С учетом этого мнения разработан препарат в капсулах, содержащих 300 мг эссенциальных фосфолипидов, 6 мг витамина B_1, 6 мг витамина B_2, 6 мг витамина B_6, 6 мкг витамина B_{12}, 6 мг токоферола ацетата, 30 мг никотинамида. Эссенциальные фосфолипиды восстанавливают клеточную структуру в печени, улучшают регенерацию и тормозят формирование в ней соединительной ткани. Дополнительное включение витаминов группы В устраняет их дефицит при поражении печени, и способствует общему улучшению метаболических процессов. Добавление токоферола усиливает антиоксидантные свойства фосфолипидов [44]. Препарат оказывает гепатопротективное, гиполипидемическое и гипогликемическое действие, регулирует проницаемость биомембран, активность мембраностабилизирующих ферментов, обеспечивая физиологическую норму процессов окислительного фосфорилирования в клеточном метаболизме. Восстанавливает мембраны гепатоцитов путем структурной регенерации и методом конкурентного ингибирования перекисных процессов [45].

Опубликованы результаты открытого пилотного исследования, в котором оценена эффективность комплексного приема антиоксидантов на клинические проявления у больных первичным билиарным циррозом печени. В течение 3 мес. пациенты получали антиоксидантный комплекс № 1, содержащий селен, метионин, β-каротин, витамины С, Е и комплекс № 2, содержащий коэнзим Q10 и α-токоферол. Больные из группы 1 ($n = 11$) получали 4 табл. в день комплекс № 1, в группе 2 ($n = 13$) — комбинацию № 1 (4 табл. в день) и № 2 (1 табл. в день). На фоне лечения отмечена отчетливая положительная динамика в группе 2. У 10 из 13 пациентов отмечено значительное уменьшение выраженности кожного зуда и астенизации с достоверным снижением серьезности данных проявлений, определенной по шкале «Fisk Fatigue Severity Score». Существенные изменения в группе 1 отсутствовали, что свидетельствует о высокой эффективности исследуемой комбинации этих двух комплексов у больных первичным билиарным циррозом печени [46].

При болезнях печени отмечено формирование недостаточности витамина D из-за нарушения превращения холекальциферола в биоактивный $25OHD_3$, происходящее в печени. Выявлено, что степень недостаточности $25OHD_3$ у больных коррелирует с тяжестью печеночной дисфункции [45]. Так, недостаточность витамина D присутствует у 96% пациентов до трансплантации печени [47]. После трансплантации печени у детей уровень $25OHD_3$ нормализовался в течение 1 года [48].

Следствием недостаточности витамина D и потребления кальция могут быть метаболические заболевания костей, такие как остеомаляция и остеопения, которые довольно часто сопутствуют пациентам с заболеваниями печени, особенно холестатическими. Однако, в развитии данных состояний важны и другие факторы, не связанные с витамином D: гипогонадизм, дефицит витамина К, терапия, а также прием алкоголя у взрослых. Взаимосвязь между состоянием костей и витамином D при болезни печени является не совсем ясной. Так, Floreani A. и соавт. не нашли никакой взаимосвязи между содержанием минеральных веществ в костях и уровнями 25OHD в сыворотке крови у пациентов с холестатической болезнью [49].

Как известно, витамин D участвует в регуляции пролиферации, апоптоза, дифференциации и воспаления. Заболевания печени сопровождаются активацией системы врожденного иммунитета и уровни витамина D обратно пропорционально коррелируют с экспрессией toll like-рецепторов (TLRs) и моноцитов, что указывает на обратную корреляцию между уровнем витамина D и системным воспалением [50]. Показатели воспалительных процессов — высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) или растворимые CD163 (sCD163) связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с циррозом печени [45]. При наблюдении за пациентами с циррозом печени показан плохой прогноз у лиц с низким уровнем $25OHD_3$ [51]. Учитывая тот факт, что у пациентов с циррозом печени и с симптомами инфекции или воспалительными заболеваниями отмечаются высокие уровни СРБ или sCD163, они имеют неблагоприятный прогноз [52, 53], экспрессия TLRs обратно коррелирует с уровнем витамина D [30]. Таким образом, можно предположить, что низкий уровень витамина D может быть связан с воспалительной реакцией и инфекционными осложнениями у больных циррозом печени.

В исследовании Finkelmeier F. и совт. показано, что в сыворотке $25OHD_3$ коррелирует с выраженностью печеночной недостаточности и связан с инфекционными осложнениями. Кроме того, очень низкая концентрация в сыворотке крови $25OHD_3$ было независимым фактором риска смертности у пациентов с циррозом печени в дополнении к MELD, ГЦК и инфекциям [54]. Частой причиной печеночной декомпенсацией у пациентов

с циррозом печени является возникновение бактериальных инфекций [54, 55]. $25OHD_3$ модулирует воспалительные реакции и сдерживает врожденный иммунный ответ [55], например, он ограничивает активацию моноцитов и тем самым уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF-α) [56]. TNF-α играет важную роль при воспалении. И это считается одним из основных факторов, приводящих к циррозу печени [57]. Экспериментальные исследования поддерживают идею подавляющего эффекта $25OHD_3$ на TNF-α [58].

Центральным патогенетическим фактором цирроза является транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта в портальную систему, приводя к устойчивой воспалительной реакции и прогрессированию заболеваний печени. Витамин D защищает кишечный барьер и препятствует бактериальной транслокации [59]. Кроме того, увеличение частоты портальной гипертензии связано со снижением уровня $25OHD_3$ у пациентов с алкогольной болезнью печени [60].

Таким образом, нарушение обмена витамина D связано, не только с тяжестью заболевания печени и инфекций, но и является независимым прогностическим параметром.

Дефицит ЖРВ распространен у пациентов детского возраста с хроническим холестазом. Нарушение оттока желчи приводит к недостаточной концентрации желчных кислот в просвете кишечника и дефициту ЖРВ. Поскольку, всасывание ЖРВ связано с формированием мицелл для облегчения их пассивной диффузии через энтероцит, уровни желчных кислот в просвете кишечника ниже критической мицеллярной концентрации приводят к нарушению всасывания жиров и ЖРВ при холестатических заболеваниях печени.

Так, у 23 детей с холестатическими заболеваниями печени (атрезия желчных путей, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, синдром Алажиля и др) уровни витаминов A, D, E и K в сыворотке крови составили 73,9%, 81.8%, 91.3% и 20,0% соответственно. У пациентов с общим уровнем билирубина ≥ 3,0 мг/дл отмечался более выраженный дефицит — соответственно 78.6%, 100.0%, 100,0% и 21.4%. 10 пациентам назначены перорально рассывающиеся жирорастворимые витамины в стандартной дозе на 3 месяца. Побочных явлений или последствий передозировки не отмечалось. Наблюдалось повышение уровня витаминов A, D, E в крови и уменьшение дефицита витаминов до, соответственно, 70,0%, 60.0% и 60.0%.

Таким образом, рассасывающиеся пероральные формы ЖРВ безопасны и эффективны у детей с холестатическими заболеваниями печени [61].

По данным другого исследования у новорожденных детей с билиарной атрезией дефицит ЖРВ обратно коррелировал с содержанием в сыворотке крови общего билирубина и был более распространен у детей, чьи значения общего сывороточного билирубина составили более 2 мг/дл. Так как исследование уровня ЖРВ у детей с билиарной арезией должно проводиться регулярно, но является дорогостоящим, авторы предлагают использовать значения общего билирубина 3–4 мг/дл в качестве индикатора риска авитаминоза у детей с билиарной атрезией.

Для создания нужной концентрации ЖРВ необходимо введение препарата парентерально, или пероральное использование водорастворимых форм. Улучшение кишечной адсорбции по сравнению с традиционными составами отмечается у водорастворимых препаратов, дополненных токоферилполиэтиленгликоль-1000 сукцинатом и витамином K [62].

Ряд других исследований показывают участие витамина C в метаболизме холестерина и его влияния на уровень холестерина в крови и процессы образования камней при желчнокаменной болезни [63]. Отмечена обратная зависимость между уровнем аскорбиновой кислоты в сыворотке крови и болезнями желчного пузыря у человека на основании результатов экспериментов на животных. У морских свинок аскорбиновая кислота влияет на активность холестерин-7-α-гидроксилазы — фермента, который регулирует катаболизм холестерина в желчные кислоты [64]. Аскорбиновая кислота увеличивает активность холестерин-7-α-гидроксилазы в 15 раз. При дефиците аскорбиновой кислоты у морских свинок часто образуются холестериновые камни в желчном пузыре. Кроме того, гиперсекреция муцина, гликопротеина, который секретируется эпителием желчного пузыря, предшествует дестабилизации холестерина и образованию желчных камней. Поскольку гидроксиды и радикалы кислорода стимулируют гиперсекрецию муцина, аскорбиновая кислота также может уменьшить синтез мукопротеина и образование желчных камней путем подавления окислительных изменений в желчном пузыре. Таким образом, эксперименты на животных установили защитный эффект витамина C при образовании камней в желчном пузыре.

В исследовании Katsika D. и соавт. обнаружена выраженная корреляция с более низкой распространенностью желчнокаменной болезни у людей, регулярно употребляющих витамин C [65]. Как и в других работах, данное исследование подтверждает установленные факторы риска развития желчнокаменной болезни: женский пол, возраст, индекс массы тела, и положительный семейный анамнез. В исследовании получены данные о корреляции сывороточного уровня аскорбиновой кислоты с типичной и бессимптомной формами болезни желчного пузыря среди американских женщин. Также показана взаимосвязь между дефицитом витамина C и распространенностью болезней желчного пузыря, холецистэктомией у женщин с ишемической болезнью сердца [66]. Результаты другого исследования, проведенного в Германии, демонстрируют: регулярный прием витамина C связан с уменьшением распространенности желчнокаменной болезни. В дополнение к приему витамина C, регулярная физическая активность может играть важную роль в профилактике желчнокаменной болезни: регулярные занятия физкультурой снижают риск холецистэктомии у женщин [65].

Таким образом, эффективность применения витаминов при заболеваниях печени обсуждается и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Sharma A., Aggarwal S., Sharma V. Bitot's Spots: Look at the Gut. Int J Prev Med. 2014 Aug; 5(8):1058–1059.
2. Herring W1, Nowicki MJ, Jones JK An uncommon cause of esophagitis. Answer to the clinical challenges and images in GI question: image 1: esophageal hyperkeratosis secondary to vitamin A deficiency. Gastroenterology. 2010 Aug;139(2):e6–7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.074. Epub 2010 Jun 25.
3. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev. 2008;88(1):125–72. doi: 10.1152/physrev.00013.2007.
4. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ Curr Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. Opin Gastroenterol. 2008 Mar;24(2):176–83.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357(3):266–81
6. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2003; 22(2):142–6.
7. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(11):5387–91.
8. Vieth R, Kimball S, Hu A, et al. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. Nutr J.2004;3:8.
9. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes FaNB, Institute of Medicine. The National Academies Press; 1997.
10. Bruno RS, Leonard SW, Park SI, Zhao Y, Traber MG. Human vitamin E requirements assessed with the use of apples fortified with deuterium-labeled α-tocopheryl acetate. Am J Clin Nutr. 2006;83(2):299–304.
11. Traber MG. Vitamin E. In: Erdman JWJ, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, D.C.: Wiley-Blackwell; 2012:214–229.
12. Traber MG. Vitamin E. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:293–304.
13. Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. Blood, 1999, 93(6):1798–808]
14. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K(2)) in human health. Br J Nutr. 2013; 110(8):1357–1368.
15. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. Blood Rev. 2012;26(1):1–14.
16. Kramps M, Flanagan A, Smaldone A. The use of vitamin K supplementation to achieve INR stability: a systematic review and meta-analysis. J Am Assoc Nurse Pract. 2013;25(10):535–544.
17. Lam J, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Qayyum F, Holbrook AM. Anticoagulation control with daily low-dose vitamin k to reduce clinically adverse outcomes and international normalized ratio variability: a systematic review and meta-analysis. Pharmacotherapy. 2013;33(11):1184–1190.
18. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Roberts NW. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5: CD009917.
19. Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. World J Gastroenterol. 2010; 16(48):6035–43.
20. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev. 2008; 88(1):125–72.
21. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, Pingitore P, Hedfalk K, Mancina RM, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. Hum Mol Genet. 2014; 23(15):4077–85.
22. Mondul A, Mancina RM, Merlo A, Dongiovanni P, Rametta R, Montalcini T, et al. PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. J Nutr.2015; 145(8):1687–91.
23. Valenti L, Dongiovanni P, Ginanni Corradini S, Burza MA, Romeo S. PNPLA3 I148M variant and hepatocellular carcinoma: a common genetic variant for a rare disease. Dig Liver Dis. 2013;45(8):619–24.
24. Chaves GV, Peres WA, Gonçalves JC, Ramalho A. Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients. Nutrition. 2015 May; 31(5):664–8. 2014.
25. Nollevaux MC, Guiot Y, Horsmans Y, Leclercq I, Rahier J, Geubel AP, Sempoux C. Hypervitaminosis A-induced liver fibrosis: stellate cell activation and daily dose consumption. Liver Int. 2006 Mar; 26(2):182–6.
26. Yachana Kataria, Ryan J. Deaton, Erika Enk, Ming Jin, Milita Petrauskaite, Linlin Dong, Joseph R. Goldenberg, Scott J. Cotler, Donald M. Jensen, Richard B. van Breemen, and Peter H. Gann. Retinoid and carotenoid status in serum and liver among patients at high-risk for liver cancer. BMC Gastroenterol. 2016; 16:30.
27. Arantes Ferreira Peres W, Villaça Chaves G, Saraiva Gonçalves JC, Ramalho A, Moraes Coelho HS. Assessment of the relative dose-response test as indicators of hepatic vitamin A stores in various stages of chronic liver disease. Nutr Clin Pract. 2013 Feb; 28(1):95–100.
28. Newsome PN1, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Poulopoulos G, Hayes PC, Plevris JN. Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Oct; 14(10):1295–301.
29. Parola M, Muraca R, Dianzani I, et al. Vitamin E dietary supplementation inhibits transforming growth factor beta 1 gene expression in the rat liver. FEBS Lett 1992; 308:267–270.
30. Houglum K, Venkataramani A, Lyche K, et al. A pilot study of the effects of d-alpha-tocopherol on hepatic stellate cell activation in chronic hepatitis C. Gastroenterology 1997; 113:1069–1073.
31. Morante M, Sandoval J, Gomez-Cabrera MC, et al. Vitamin E deficiency induces liver nuclear factor-kappaB DNA-binding activity and changes in related genes. Free Radic Res 2005; 39:1127–1138.
32. Soden JS, Devereaux MW, Haas JE, et al. Subcutaneous vitamin E ameliorates liver injury in an in vivo model of steatocholestasis. Hepatology 2007; 46:485–495.
33. Sokol RJ, McKim JM, Jr, Goff MC, et al. Vitamin E reduces oxidant injury to mitochondria and the hepatotoxicity of taurochenodeoxycholic acid in the rat. Gastroenterology 1998; 114:164–174.
34. Timothy Hardy, Quentin M. Anstee, and Christopher P. Day Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. Curr Opin Gastroenterol. 2015 May; 31(3): 175–183.
35. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362:1675–1685.

36. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2011; 305:1659–1668.
37. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010; 341: c5702.
38. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142:37–46.
39. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, Graves RA. Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Mol Cell Biol. 1996 Jul; 16(7):3410–9.
40. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut 2011; 60:1278–1283.
41. Strople J, Lovell G, Heubi J.J Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in cholestatic liver disease. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Jul; 49(1):78–84.
42. Mager DR, McGee PL, Furuya KN, Roberts EA Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Jan;42(1):71–6.
43. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени (методические рекомендации). Под общей ред. А. Л. Ракова. М., 2006. 22 с.
44. Watson JP, Jones DE, James OF, Cann PA, Bramble MG. Case report: oral antioxidant therapy for the treatment of primary biliary cirrhosis: a pilot study. J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;14(10):1034–40.
45. Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. Am J Gastroenterol. 2000; 95(9):2343–51.
46. Argao EA, Balistreri WF, Hollis BW, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and serum vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis. Hepatology.1994;20(3):598–603.
47. Floreani A, Carderi I, Ferrara F, et al. A 4-year treatment with clodronate plus calcium and vitamin D supplements does not improve bone mass in primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis. 2007;39(6):544–8.
48. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. J Hepatol 2012; 57:897–909.
49. Stokes CS, Krawczyk M, Reichel C, Lammert F, Grünhage F. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis. Eur J Clin Invest. 2014 Feb; 44(2):176–83.
50. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. Hepatology. 2012;55:1551–1561.
51. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis PLoS One. 2015 Jun 29; 10(6): e0132119.
52. Alan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol. 2014;60:1310–1324.
53. Han YP, Kong M, Zheng S, Ren Y, Zhu L, Shi H, et al. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28:49–55.
54. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. Cytokine 2009;45:190–197.
55. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. J Hepatol. 2013; 59:583–594.
56. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. Eur J Immunol 2005; 35:217–224.
57. Assa A, Vong L, Pinnell LJ, Avitzur N, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Vitamin D Deficiency Promotes Epithelial Barrier Dysfunction and Intestinal Inflammation. J Infect Dis. 2014;210:1296–1305.
58. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, et al. Marked 25-hydroxvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol2013; 59:344–350.
59. Shen YM, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Liu YW, Lai HS, Hsu WM, Weng HL, Chen HL. Oral absorbable fat-soluble vitamin formulation in pediatric patients with cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Nov; 55(5):587–91].
60. Veena L. Venkat, MD, Benjamin L. Shneider, MD et al. Total Serum Bilirubin Predicts Fat-Soluble Vitamin Deficiency Better Than Serum Bile Acids in Infants with Biliary Atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Dec; 59(6): 702–707.
61. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Arch Intern Med. 2000; 160(7):931–936.
62. Duane WC, Hutton SW. Lack of effect of experimental ascorbic acid deficiency on bile acid metabolism, sterol balance, and biliary lipid composition in man. J Lipid Res. 1983; 24:1186–1195.
63. Katsika D, Grjibovski A, Einarsson C, Lammert F, Lichtenstein P, Marschall HU. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. Hepatology. 2005;41:1138–1143.
64. Simon JA, Grady D, Snabes MC, Fong J, Hunninghake DB. Ascorbic acid supplement use and the prevalence of gallbladder disease. Heart & Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. J Clin Epidemiol. 1998; 51:257–265.
65. Walcher T1, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, Steinbach G, Kern P, Piechotowski I, Adler G, Boehm BO, Koenig W, Kratzer W. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a randomly selected population. BMC Gastroenterol. 2009 Oct 8;9:74.
66. Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci E. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. N Engl J Med. 1999; 341:777–784.

УРОВЕНЬ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D И КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У СПОРТСМЕНОВ

КАРОНОВА Т.Л, ГЛОБА П.Ю., АНДРЕЕВА А.Т., ШИШКИН С.А., БУДАНОВА М.В., БАЙРАМОВ А.А.
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Дефицит витамина D играет важную роль роли в патологии опорно-двигательной системы, однако данные о его влиянии на композиционный состав тела у профессиональных спортсменов весьма противоречивы.

Цель исследования – определить уровень 25(OH)D у молодых спортсменов и сопоставить с показателями количества жировой, соединительно-мышечной и костной ткани для уточнения распространенности дефицита витамина D и его вклада в формирование композиционного состава тела.

Материал и методы. В исследование включено 186 спортсменов, 74 девушки и 112 юношей в возрасте от 16 до 20 лет (средний возраст 17,7±1,4 лет). Всем определено измерение роста, веса, рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определен у 119 атлетов с помощью иммунохемилюминесцентного метода на анализаторе Architect 8000. Сорока семи спортсменам была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) в режиме total body с определением количества жировой, соединительно-мышечной и костной ткани.

Результаты исследования продемонстрировали низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови у 103 обследованных атлетов (86,6%), в том числе у 51,3% человек диагностирован дефицит витамина D. Гендерных различий в уровне 25(OH)D в сыворотке крови выявлено не было. Уровень 25(OH)D крови у атлетов, занимающихся в зале и более 2-х часов ежедневно на улице достоверно не отличался (21,9±1,2 и 21,1±0,9 нг/мл, $p>0,05$). Наименьший уровень 25(OH)D был у баскетболистов, волейболистов, гандболистов, по сравнению с данным показателем у других атлетов (16,8±1,1 и 21,7±1,6 нг/мл, $p<0,05$). Результаты проведенной ДРА не выявили снижение минеральной плотности костной ткани у обследованных спортсменов, и показали более высокие показали количества костной ткани у спортсменов игровых видов спорта (баскетболисты, волейболисты, гандболисты) по сравнению с данным показателем у пловцов, гимнастов и велосипедистов (3916,76±146,39 & 3235,24±88,27 г, $p<0,01$)

Уровень 25(OH)D не был ассоциирован ни с количеством жировой ткани ($r=-0,161$, $p>0,05$), ни с количеством соединительно-мышечной и костной ткани у обследованных спортсменов ($r=-0,062$, $p>0,05$).

Выводы. Дефицит витамина D широко распространен среди спортсменов; тренировки на улице не влияют на уровень 25(OH)D крови; атлеты командных видов спорта представляют группу риска по дефициту витамина D; дефицит витамина D не ассоциирован с меньшим количеством костной и мышечной массы у атлетов.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

ДОРОФЕЙКОВ В.В[1,3]., ЗАДОРОЖНАЯ М.С.[2], ПЕТРОВА Н.Н.[2], КАЙСТРЯ И.В.[3]
[1]Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург.
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петребург.
[3]ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.

В зарубежной литературе в последние годы появились важные данные о связи дефицита витамина D и психического состояния пациентов.

Целью нашего исследования было проанализировать взаимосвязь уровня витамина D в крови и особенностей клинической картины эндогенных депрессивных состояний у пациентов психиатрического стационара молодого возраста.

Материал и методы. В исследование включено 41 больной в возрасте от 18 лет до 27 лет, из них 17 мужчин и 24 женщины. Исследование проводили на базе отделения интенсивного оказания психиатрической помощи и Дневного стационара ГПНДС №7 Санкт-Петербурга. Полученные данные показывают, что чаще заболевание дебютирует в возрасте 18-20 лет (58.5%). После забора венозной крови натощак у пациентов определяли уровень витамина 25(OH)D в плазме крови с помощью автоматизированного иммуноанализа (анализатор «Architect I 1000SR», США). По результатам обследования больные были разделены на 3 группы: пациенты с авитаминозом D (концентрация 25(OH)D ниже 10 нг/мл, 29% от общего числа), пациенты с гиповитаминозом (от 10 до 30 нг/мл, 62%) и пациенты с нормальным уровнем содержания 25(OH)D (более 30 нг/мл, 9%).

Результаты. Данные по оценке степени тяжести депрессий молодого возраста по Клинической шкале депрессии Гамильтона по группе в целом, показали, что в структуре депрессий молодого возраста преобладали депрессивные расстройства средней степени тяжести (46%) при меньшей выраженности расстройств лёгкой степени (27%) и тяжёлых депрессивных расстройств (17%). Крайне тяжёлые депрессивные расстройства среди пациентов встречались в 9% случаев, которые встречалось только у пациентов с авитаминозом D, так же с равной частотой у них были выявлены тяжёлые депрессивные расстройства и расстройства средней тяжести. У пациентов с гиповитаминозом D преобладали депрессивные расстройства средней степени, а у пациентов с нормальным содержанием 25(OH)D в плазме крови – лёгкие и средние депрессивные расстройства, тяжёлые и крайне тяжёлые формы у них не встречались.

При авитаминозе D клиническая картина в большем количестве случаев была представлена большим депрессивным эпизодом, в меньшей степени – умеренным депрессивным эпизодом; малый депрессивный эпизод при авитаминозе D не встречался ни в одном из случаев. При гиповитаминозе D с равной частотой клиническая картина была представлена малым и умеренным депрессивным эпизодами. При нормальном содержании 25(OH)D в плазме крови клиническая картина депрессии была представлена только малым депрессивным эпизодом.

При оценке анамнестических данных наличие суицидных попыток было выявлено у 16 пациентов (39%) из 41; 5 человек (12%) совершали суицидные попытки неоднократно. В процессе обследование наличие суицидных идей различной степени выраженности было выявлено у 29 человек (71%). У 51% обследованных был выявлен средний риск суицида, у 31%(13 пациентов) – низкий риск, высокий риск суицида – у 18% (6 пациентов).

При оценке риска суицида среди пациентов обнаружено, что в группе пациентов с авитаминозом D средний и высокий риски встречались с одинаковой частотой. В этой группе больных высокий риск суицида встречался в 50% случаев, что значительно превышает этот показатель в группе больных с гиповитаминозом и нормальным показателем уровня витамина D крови. Низкого риска суицида у пациентов с авитаминозом D обнаружено не было. В группе пациентов с гиповитаминозом преобладал средний риск суицидального поведения (61,5%). В группе больных с нормальным содержанием витамина D были выявлены только низкий и средний риски. Суицидные мысли возникали практически в равной степени как у мужчин, так и у женщин, страдающих депрессивным синдромом, однако мужчины чаще совершали суицидные попытки, что подчёркивается многими авторами. Повторные суицидные попытки значительно чаще встречались у женщин (в 4 случаях из 5), это может быть обусловлено тем, что мужчины более склонны к завершенным суицидным. При оценке интенсивности суицидных идей у пациентов отмечено, что актуальные суицидные идеи с конкретным планом и намерением его осуществить встречались только в группе с авитаминозом D, в группе пациентов с гиповитаминозом D встречались все оставшиеся виды интенсивности суицидных идей с почти равной частотой. В группе пациентов с нормальным уровнем 25(OH)D был только один случай наличия суицидных идей без отсутствия плана действий.

Таким образом, снижение уровня витамина D при депрессиях молодого возраста являлось не только фактором риска возникновения суицидального поведения, что значительно утяжеляет течение заболевания, но и способствовало более тщательной проработке плана самоубийства и усилению намерения его совершить.

Выводы. Среди больных с депрессиями молодого возраста отмечается отчётливое преобладание лиц женского пола (71%), для них характерно более раннее начало заболевания.

У пациентов с депрессиями молодого возраста наблюдается снижение уровня 25(OH)D в плазме крови: у 29% обследованных было зафиксировано состояние авитаминоза, у 62% – гиповитаминоза. В структуре депрессий молодого возраста преобладали депрессивные расстройства средней степени тяжести (46%), что может затруднять их диагностику. Снижение уровня витамина D(OH) в крови способствует утяжелению депрессивного синдрома: крайне тяжёлые депрессивные расстройства встречались только у пациентов с авитаминозом D, у пациентов с гиповитаминозом D преобладали депрессивные расстройства средней степени, а у пациентов с нормальным содержанием 25(OH)D в плазме крови тяжёлые и крайне тяжёлые формы не встречались.

Снижение уровня витамина D при депрессиях молодого возраста является не только фактором риска возникновения суицидального поведения, что значительно утяжеляет течение заболевания, способствует более тщательной проработке плана самоубийства и усилению намерения его совершить.

Чаще всего депрессии молодого возраста развиваются в рамках аффективных заболеваний (51% больных). Учитывая психометрические данные, можно утверждать, что наличие депрессивного синдрома негативно сказывается на показателях когнитивного функционирования, чем тяжелее депрессивное расстройство, тем более выраженно снижение ЭПП и ОИ. Снижение уровня витамина D у пациентов с депрессиями молодого возраста, так же способствует ухудшению памяти и общего интеллекта, причём авитаминоз D значительно более негативно сказывается на когнитивном функционировании, нежели гиповитаминоз D.

ВИТАМИН D У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА РАННЕЙ ВЕСНОЙ

ДОРОФЕЙКОВ В.В.[1,2,3], ИВАНОВ В.И.[1,2], КАЙСТРЯ И.В.[1,2], ФРОЛОВА Е.В.[2],

[1]ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

[2]Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

[3]НГУ физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург

Целью настоящей работы было исследование уровня витамина D(OH) у пожилых жителей Санкт-Петербурга и его ассоциации с маркером хронической сердечной недостаточности – мозговым натрийуретическим пептидом (МНП).

Материал и методы. Для решения поставленной задачи в феврале-марте было обследовано 209 пациентов, не принимавших препараты витамина D в течение предыдущих шести месяцев. Возраст пациентов варьировал от 71 до 91 года, с медианой равной 77 годам. 72,7% (152 пациента) выборки составили женщины. В качестве лабораторного показателя статуса витамина D использовали сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Все исследования проводили на автоматическом анализаторе «ARCHITECT i1000 SR» с использованием наборов реактивов, калибраторов и контролей фирмы «Abbott» (США).

Результаты. Сывороточная концентрация 25(OH)D у пациентов изменялась от 5,0 до 28,0 нг/мл при следующих устойчивых показателях распределения: медиана 15,5 нг/мл (25-й процентиль равен 12,8 нг/мл, 75-й процентиль – 19,7 нг/мл). Рассчитанный медианный доверительный интервал позволяет утверждать, что медиана популяционной совокупности витамина D с вероятностью 0,95 будет находиться в пределах от 14,9 до 16,8 нг/мл. Достоверных различий в обеспеченности витамином D по полу не выявлено, что подтверждается рассчитанным U-критерием Манна-Уитни (Z=-1.267, p=0.205). В ходе исследования установлено, что тяжелый дефицит D (уровень кальцидиола в крови менее 10 нг/мл) имел место у 9,6% (20/209) обследованных, у 66,0% (138/209) пациентов наблюдался дефицит (гиповитаминоз) (25(OH)D в пределах от 10 до 20 нг/мл, включительно) и у 24,4% (51/209) был пониженный уровень витамина D (от 21 до 30 нг/мл). Обнаружена ассоциация дефицита витамина D с уровнем мозгового натрийуретического пептида (МНП), являющегося маркером хронической сердечной недостаточности. Риск иметь уровень МНП выше 100 пг/мл, т.е. выше нормы, в группе пациентов с авитаминозом был в 1,9 (95% ДИ 1,14-3,23) раза вероятней, чем в группе с дефицитом витамина и в 2,6 (95% ДИ 1,257-5,175) раза выше, чем в группе с пониженным уровнем витамина D.

Выводы. Относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с уменьшением концентрации сывороточного витамина D. Необходимы дополнительные рандомизированные исследования для корректного выявления роли низкого статуса витамина D в нарушении функции сердца.

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

УДК 611.3+577.16/616-08+615.08 DOI: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97875

Шендрик Л.М.[1], Васильева И.А.[2], Коваленко А.Н.[3], Чалый Н.В.[4]
[1]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина
[2]ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина
[3]ГУ «Дорожная больница» Государственного предприятия «Одесская железная дорога», г. Одесса, Украина
[4]Николаевская областная больница, г. Николаев, Украина

Применение витаминов группы В в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения

For cite: Hastroenterolohiya. 2017;51:73-8. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97875

Резюме. *В статье приведены современные данные о комплексном лечении заболеваний органов пищеварения витаминами группы В, так как они играют большую биологическую роль не только как общеукрепляющий фактор, способствующий выздоровлению, но и как лечебные средства, обладающие разнообразным фармакодинамическим действием. Витамины группы В целесообразно включать в комплексную терапию психосоматических заболеваний, особенно таких, как функциональные нарушения пищеварительной системы, при хронических поражениях печени вирусной и токсической этиологии и заболеваниях кишечника (хронический колит, синдром раздраженного кишечника). Сделан вывод о том, что применение витаминов группы В врачами-гастроэнтерологами способно существенно повысить качество фармакотерапии многих заболеваний органов пищеварения.*

Ключевые слова: *витамины группы В; механизм действия; применение в гастроэнтерологической практике; обзор*

В Украине от дефицита различных витаминов страдает 90 % населения [1, 7]. Продукты питания сегодня не способны удовлетворить потребность человека в витаминах, поскольку количество полезных веществ в них постоянно уменьшается, поэтому без приема витаминного комплекса современному человеку просто не обойтись.

Витамины — это группа низкомолекулярных органических соединений небелковой природы. Они играют важную роль в обеспечении процессов жизнедеятельности и проявляют высокую активность даже в малых концентрациях. Витамины не являются пластичным материалом или источником энергии, а проявляют свою активность в качестве коферментов различных энзимов, участвуя в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обмена, а также в сохранении клеточных структур. При нормальном функционировании пищеварительного тракта синтезом витаминов в кишечнике может быть покрыто до 80 % их суточной потребности [3, 4, 6].

Механизм действия витаминов происходит на молекулярном уровне. В тканях витамины преобразуются в разнообразные коферменты и входят в состав небелковой части ферментов. При взаимодействии с белковой частью фермент активизируется. В настоящее время известно более ста ферментных систем, коферментами которых являются витамины. Каждая такая система катализирует сугубо определенную химическую реакцию, участвующую в общем метаболизме организма [5, 8].

Витамины в клинической практике используются для профилактики и лечения состояний, вызванных их недостатком, поэтому потребление витаминов с пищей является одним из условий хорошего здоровья человека.

Витамины, прежде чем включиться в обменные процессы, проходят различные этапы транспортировки и преобразований с участием различных белков (транспортных, ферментных, рецепторных). Сбой на любой стадии приводит к развитию гипо-

© «Гастроэнтерология», 2017
© Издатель Заславский А.Ю., 2017
© «Gastroenterology», 2017
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Шендрик Л.М., ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: L. Shendrik, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

или даже авитаминозов. Наиболее частой причиной их развития является недостаточное всасывание витаминов в кишечнике, что может происходить по разным причинам, которые разделяют на экзогенные и эндогенные. К экзогенным причинам относятся: недостаточное поступление или полное отсутствие витаминов в пище, отказ от употребления некоторых видов пищевых продуктов и уменьшение объема потребляемой пищи (снижение массы). Эндогенные причины подразделяются на физиологические и патологические. К физиологическим причинам относятся: беременность, лактация, интенсивная мышечная нагрузка, пожилой возраст и др. Основными патологическими причинами являются: заболевания кишечника, сопровождающиеся уменьшением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции, дисбактериоз, хронические воспалительные заболевания пищеварительного тракта, оперированный желудок и др.); патология печени и поджелудочной железы, при которых нарушается обмен жиров, что уменьшает всасывание жирорастворимых витаминов; заболевания щитовидной железы, приводящие к ускорению обменных процессов [2, 5, 7]. В своей практической деятельности гастроэнтерологи редко встречаются с истинными авитаминозами, чаще им приходится сталкиваться с гиповитаминозными состояниями.

В лечении заболеваний органов пищеварения наиболее часто применяются витамины группы В, так как они играют большую биологическую роль не только как общеукрепляющий фактор, способствующий выздоровлению, но и как лечебные средства, обладающие разнообразным фармакодинамическим действием. Витаминные препараты восполняют незаменимые компоненты питания, стимулируют адаптационно-компенсаторные механизмы, ослабляют выраженность различных патологических процессов, таких как гипоксия, воспаление, перекисное окисление липидов и др. Витамины группы В давно применяются как средства патогенетической терапии при заболеваниях печени и кишечника.

Целесообразность назначения витаминов группы В при заболеваниях печени обусловлена их дефицитом при хронических поражениях печени вирусной и токсической этиологии.

Витамины группы В улучшают обмен печеночных клеток, а именно — процессы декарбоксилирования и переаминирования, транспорт водорода и образование аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях, регулируют обмен белка, стимулируя белковосинтетическую функцию печени на уровне ДНК, РНК и элонгации полипептидной цепи, а также углеводный обмен, способствуя синтезу АТФ и устранению гипоксии, что также сопровождается повышением резистентности гепатоцитов, ускорением регенераторных процессов в паренхиме печени и улучшением ее детоксической функции [5, 8]. Все перечисленные эффекты препятствуют возникновению и развитию фиброзирования в паренхиме печени — важного фактора в прогрессировании заболеваний печени любой этиологии.

Применение витаминов группы В при заболеваниях кишечника обусловлено прежде всего развитием дисбиоза кишечника — ведущего клинико-лабораторного синдрома, сопровождающего хронические заболевания тонкой и толстой кишок, в частности хронического неязвенного колита и синдрома раздраженного кишечника (СРК) [2, 3, 15].

При дисбиозе кишечника происходит нарушение ассоциативных микробных связей, которые приводят к нарушению синтеза витаминов группы В, что вносит свой вклад в клинические проявления заболеваний кишечника, сопровождающихся дисбактериозами. Назначение витаминов группы В для успешной коррекции дисбиоза обусловлено их участием в метаболизме кишечной микрофлоры, биосинтезе таких нейромедиаторов, как ацетилхолин, серотонин и γ-аминомасляная кислота (ГАМК). Бактериальная ГАМК оказывает влияние на моторно-эвакуаторную деятельность толстой кишки, регуляцию мышечного тонуса. Снижение выработки ГАМК микробиотой и поступления в нервную ткань толстой кишки способствует развитию СРК. Кроме того, в основе развития СРК, а также при длительном и выраженном течении хронического неязвенного колита огромное значение имеют психоастенический синдром и психоэмоциональные реакции, трудно поддающиеся коррекции при применении стандартной базисной терапии (селективные кишечные спазмолитики, противовоспалительные средства, седативные препараты) [2, 3].

Для дисбактериоза кишечника наряду с другими проявлениями характерны выпадение волос, изменение ногтей, появление заед, стоматит, дерматит крыльев носа при дефиците витамина B_2; головные боли, слабость, атония кишечника при гиповитаминозах B_1 и B_6. Снижение количества витамина B_{12} и фолиевой кислоты обусловливает развитие макроцитарной анемии. Дополнительное введение витаминов при лечении дисбиозов кишечника патогенетически обосновано, поскольку у таких больных нарушен эндогенный синтез витаминов. Установлено стимулирующее влияние кишечной микрофлоры на перистальтику кишечника, что связано с повышенным образованием холецистокинина и кишечной гиперсекрецией, опосредованной увеличением в клетках уровня циклического аденозинмонофосфата, продуцируемого бактериальными токсинами [1, 3, 4].

При дисбактериозах назначение витаминов группы В можно рассматривать как заместительную терапию, так как под ее влиянием улучшается моторно-эвакуаторная функция пищеварительного тракта, регенерация его слизистой оболочки, уменьшаются дистрофические процессы в органах и тканях. В первую очередь уже на ранних этапах дисбактериоза имеется дефицит витаминов B_1, B_6. При дисбактериозе, особенно лекарственном, возникает дефицит витаминов вследствие блокирования ферментных

систем клетки антибиотиками, что приводит к нарушению эндогенного синтеза витаминов группы В, а также к нарушению их всасывания. Таким образом, целесообразность назначения витаминов группы В для успешной коррекции дисбиоза кишечника обусловлена их участием в метаболизме кишечной микрофлоры и биосинтезом нейромедиатора ацетилхолина, регулирующего моторную функцию кишечника [1–3].

В гастроэнтерологической практике наиболее часто применяются витамины группы В, которые обладают широким спектром фармакодинамических свойств, оказывают влияние на течение различных патологических состояний в организме человека и способны предотвращать их развитие.

Группа витаминов В представлена B_1 (тиамин и его производные), B_2 (рибофлавин), B_6 (пиридоксин и его производные) и B_{12} (кобаламины). Водорастворимые витамины, которые абсорбируются в верхнем отделе кишечника (B_1, B_2, B_6) и в желудке в присутствии внутреннего фактора (B_{12}), метаболизируются в печени, участвуют в окислительно-восстановительных процессах, фосфорилировании, тканевом дыхании и играют важную роль в углеводном, жировом, белковом, а также порфириновом (витамин B_2) обмене [14, 21, 23].

Витамины группы В прочно вошли в повседневную лечебную практику, и врач-гастроэнтеролог, назначая их, должен задуматься над тем, что витамины, как и другие лекарственные средства, имеют свои механизмы действия и точки приложения, знание которых абсолютно необходимо.

Витамин B_1 (тиамин) — один из важнейших водорастворимых витаминов. B_1 построен из двух циклических систем — пиримидина и тиазола, соединенных между собой метиленовой группой. Больше всего витамина B_1 содержится в постной свинине, печени, мясе птицы, рыбе, бобовых, орехах, проростках пшеницы. Суточная доза здорового человека составляет в среднем 1,5–2,5 мг в сутки [11, 14].

Биологическая роль витамина B_1 изучена достаточно подробно. Он играет важную роль в метаболизме энергии. Обычные количества витамина B_1 всасываются в кровь в тонкой (преимущественно в двенадцатиперстной) кишке путем активного транспорта, регулируемого ионами Na^+. Уже в слизистой оболочке кишечника и после поступления с кровью воротной вены в печень тиамин фосфорилируется с помощью тиаминфосфокиназы, образуя тиаминмонофосфат, тиаминдифосфат и тиаминтрифосфат. Тиамин распределяется в организме довольно равномерно с преобладанием в печени, нервной ткани и особенно в сердце и скелетных мышцах. Запас его в организме взрослого человека приближается к 30 мг. Метаболизируется тиамин в печени. Тиамин вступает в соединение с аденозинтрифосфатом и образует коэнзим тиаминпирофосфат (тиаминдифосфат, кокарбоксилазу), который необходим для углеводного обмена [18, 23].

Клинические проявления дефицита B_1 представлены симптомами поражения пищеварительного тракта, нервной системы и сердечно-сосудистыми нарушениями.

При дефиците тиамина B_1 возникают различные нарушения обменных процессов. Дефицит тиамина — основная причина развития энцефалопатии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при этом этиловый спирт вызывает нарушения обмена тиамина в гепатоцитах и клеточных структурах нервной системы с формированием энцефалопатии. Витамин B_1 входит в состав кокарбоксилазы — кофактора пировиноградной и α-кетоглутаровой кислот, транскетолазы, принимает участие в регуляции углеводного, жирового и фосфорного обменов, с чем связаны его кардиопротекторные и нейропротекторные свойства. Местом приложения действия витамина B_1 в нервной системе является потенцирование действия ацетилхолина, нормализация активности γ-аминомасляной кислоты и серотонина [1, 2, 9, 13].

С дефицитом тиамина связаны нарушения вегетативной нервной системы и такие симптомы, как органическая неврастения — слабость, раздражительность, снижение памяти, бессонница, головные боли, периферические невриты, а также мышечная слабость, болезненность мышц, парестезии и гиперестезии, физическая и психическая утомляемость. Немаловажное значение имеет способность витамина B_1 повышать сопротивление стрессу (потребность витамина B_1 при стрессе увеличивается в 10 раз) [16, 22, 23].

Витамин B_2 — водорастворимый витамин, известный как рибофлавин. Рибофлавин — один из самых распространенных витаминов, который содержится во всех растительных и животных клетках. Самая высокая концентрация витамина B_2 в дрожжах и печени, но наиболее часто он поступает в организм с молоком и молочными продуктами, мясом, яйцами и листвой овощной зелени. В крупяных продуктах и хлебобулочных изделиях также содержатся большие запасы рибофлавина [4, 12].

Клиническими признаками дефицита витамина B_2 являются ипохондрия, депрессия, истерия.

Роль витамина B_2 связана с тем, что рибофлавин трансформируется в два коэнзима: флавинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид, которые необходимы для нормального тканевого дыхания, и влияет на транспорт в системе цитохрома С [5, 13]. Этот витамин легко всасывается из кишечника и распределяется по всем тканям.

Витамин B_6 содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения. Основными его источниками для человека являются хлеб (40 %), горох, фасоль. В растительной пище B_6 находится в форме пиридоксина, а в животной (печень, молоко, яйца) — в виде пиридоксаля и пиридоксамина. В среднем человеку в сутки необходимо до 2 мг пиридоксина. Химическое название витамина B_6 — 4,5-бис

(гидроксиметил)-2-метилпиридин-3-ол гидрохлорид [5, 8].

Пиридоксин активирует преобразование глутаминовой в γ-аминомасляную кислоту, образование никотиновой кислоты и серотонина из триптофана, поэтому его недостаток может привести к повышенной возбудимости, раздражительности, депрессиям, психотическим реакциям, нейромышечным дистрофиям, отслоению миелиновой оболочки периферического нерва и дегенерации аксона. В эритроцитах пиридоксин трансформируется в пиридоксальфосфат, а пиридоксамин трансформируется в пиридоксаминфосфат. В печени пиридоксин фосфорилируется до пиридоксинфосфата и переаминируется до пиридоксаля и пиридоксамина, которые быстро фосфорилируются. Для трансформации пиридоксинфосфата в пиридоксальфосфат нужен рибофлавин [8, 9].

Пиридоксин является составной частью системы, отвечающей за синтез аминолевулиновой кислоты, влияет на процессы свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Его действие связано с обменом холина и незаменимых ненасыщенных жирных кислот. Он непосредственно участвует в метаболизме белков, синтезе и транспортировке аминокислот, в обмене липидов, выработке энергии в организме, стимулирует синтез гемоглобина в эритроцитах, участвует в синтезе нейромедиаторов центральной и периферической нервной системы. Все формы B_6 легко всасываются в пищеварительном тракте, связываются с транспортным белком и преобразуются в печени в активную форму — PLP. Основным метаболитом витамина является 4-пиридоксиновая кислота, которая выделяется из организма с мочой [3, 11, 15]. Наиболее частая причина недостаточности пиридоксина — заболевания пищеварительного тракта, патология печени (преимущественно у лиц, злоупотребляющих алкоголем).

Витамин B_{12} называют цианокобаламином, внешним фактором Касла, который широко применяется в клинической практике.

В пищу человека витамин B_{12} поступает с продуктами животного происхождения, особенно с субпродуктами (печень, почки, сердце, мозги), а также с рыбой, яйцами и молочными продуктами. Пищевые продукты растительного происхождения в основном лишены витамина B_{12}. Кишечные бактерии синтезируют витамин B_{12}, но в нормальных условиях это происходит на участке кишечника, где всасывание витамина не происходит [2, 8, 20]. При поступлении с пищей в кишечник витамин B_{12} связывается в двенадцатиперстной кишке со специальным белком, который синтезируется в желудке и носит название внутреннего фактора Касла. Данное соединение защищает кобаламин от поглощения бактериями кишечника. Всасывание витамина происходит вплоть до подвздошной кишки. После всасывания в кишечнике витамин B_{12} в сыворотке крови связывается с транспортным белком (транскобаламин II) и транспортируется по всему организму [8, 9].

Биологическая роль витамина B_{12} многообразна и изучена довольно подробно. Цианокобаламин оказывает гомопоэтическое, эритропоэтическое, противоанемическое и метаболическое действие, участвует в углеводном, белковом, липидном обмене, повышает регенерацию тканей, нормализует кроветворную функцию печени, функционирование нервной системы, регулирует свертывающую систему крови, понижает содержание холестерина и гомоцистеина в крови. Причинами развития дефицита витамина B_{12} могут быть недостаток в пище, нарушение всасывания в кишечнике, хронические инфекции и инвазии кишечника [9, 15].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что витамины группы В целесообразно включать в комплексную терапию психосоматических заболеваний, особенно таких, как функциональные нарушения пищеварительной системы, которые потенцируют эффективность базовой терапии гастроэнтерологических заболеваний, что позволяет сократить время пребывания больного в стационаре.

Также витамины группы В необходимо применять в комплексном лечении больных с заболеваниями печени, так как использование их у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени приводит к значительному и более быстрому устранению основных клинических симптомов, психоастенических и психоэмоциональных расстройств, диспептического и болевого синдромов.

Под влиянием комплексной терапии с применением витаминов группы В у больных с хроническими заболеваниями печени вирусного, алкогольного и лекарственного происхождения улучшается функциональное состояние печени, прежде всего в виде значительного уменьшения выраженности цитолиза.

При дополнительном назначении витаминов группы В к базисному лечению больных хроническим колитом и СРК значительно улучшается психоэмоциональная сфера больных, уменьшаются или исчезают болевой и диспептический синдромы, а также значительно улучшается качественный и количественный состав кишечной микрофлоры.

Витамины группы В, вводимые парентерально, превосходят их таблетированные формы по скорости наступления клинического эффекта и купированию болевого синдрома.

Резюмируя проанализированные данные, следует подчеркнуть, что применение витаминов группы В врачами-гастроэнтерологами способно существенно повысить качество фармакотерапии многих заболеваний органов пищеварения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Dzyak GV, Zalevskiy VI, Stepanov YuM. Funktsionalniye zahvoryuvannya kishechnika [Functional bowel disease]. Dnipropetrovsk: PP Lira LTD; 2004. 199p. (in Ukrainian)

2. Tkachenko EI, Suvorova AN. Dysbioz kishechnica. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Intestine dysbiosis. Guide to diagnosis and treatment]. Saint-Peterburg: SpetsLit; 2007. 238p. (in Russian).

3. Fadeenko GD, Kushnir IE. Dysbiotic abuse intestine and ways of their correction. Suchasna gastroenterologija. 2006;2(28):30-34. (in Ukrainian).

4. Fadeenko GD. Neurovitan in the complex treatment of intestinal dysbiosis. Ukrainsky medichny chasopis. 2001; 5:104-7. (in Ukrainian).

5. Degtyaryova II. Klinicheskaya gastroenterologiya: rukovodstvo dlya vrachey [Clinical gastroenterology: a guide for physicians]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2004. 616p. (in Russian).

6. Viktorova AP, Maltseva VI, Belousova YuB. Bezopasnost' lekarstv. Rukovodstvo po farmakonadzoru [The safety of medicines. Guidance on pharmacovigilance]. Kiev: Morion; 2007. 240p. (in Ukrainian).

7. Degtyaryova II. Zabolevaniya organov pischevareniya [Diseases of the digestive system]. Kiev: Democ; 2000. 322p. (in Ukrainian).

8. Kravchun NO, Zemlyanitsena OV, Kozakov OV. Vikoristannya preparatu Neyrovitan dlya likuvannya polineqropatiy pri endokrinnih zahvoryuvannyah: metodichni rekomendacii [The use of the drug Neurovitan for polyneuropathy treatment in endocrine diseases: guidelines]. Kiev; Kharkiv; 2004. 16p. (in Ukrainian).

9. Verbenko VA. Experience with Neurovitan drug in the treatment of depressive disorders. Ukrains'kij visnik psihonevrologiï. 2003;11(4):49-52. (in Ukrainian)

10. Kon IYa, Kobeleva MA. Vitamin deficiencies in children. Main causes and prevention in infants and preschool children. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2002;1(2):62-5. (in Ukrainian)

11. Kutasevich YaF, Oleynik IA, Mashtakova IA. Vitamin therapy using complex preparation Neurovitan in dermatological practice: guidelines. Kiiv; Kharkiv; 2005. 12p. (in Ukrainian).

12. Lukash NV, Kryuchkova ON. Experience in the treatment of diabetic neuropathy with neurovitan. Problemy, dostizhenija i perspektivy razvitija mediko-biologicheskih nauk i prakticheskogo zdravoohranenija: Trudy Krymskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2002:58-63. (in Russian)

13. Markova MV. Neurovitan: prospects of application in the border psychiatry. Archiv psychiatry. 2004;10(1):70-4. (in Ukrainian).

14. Nabokov OI. Thiamine (vitamin B1). Farmatsevtichna encyclopedia. Kiiv: MORION 2005:736p. (in Ukrainian).

15. Fedotov VP, Kadaner EI, Gorbuntsov VV. Clinical application Neurovitan in the treatment of chlamydial infection. Dermatology, cosmetology, sexual pathology. 2003;1-4:87-8. (in Ukrainian)

16. Verbenko VA. Experience with Neurovitan drug in the treatment of depressive disorders. Ukraine Journal psyhonevrol. 2003; 11(4):49-52. (in Ukrainian)

17. Drewe J, Delco F, Kissel T, Beglinger C. Effect of intravenous infusions of thiamine on the disposition kinetics of thiamine and its pyrophosphate. J Clin Pharm Ther. 2003 Feb;28(1):47-51.

18. Frank T, Bitsch R, Maiwald J, Stein G. High thiamine diphosphate concentrations in erythrocytes can be achieved in dialysis patients by oral administration of benfontiamine. Eur J Clin Pharmacol. 2000 Jun;56(3):251-7. PMID: 10952481.

19. Geyer J, Netzel M, Bitsch I, Frank T, Bitsch R, Krämer K, Hoppe PP. Bioavailability of water- and lipid-soluble thiamin compounds in broiler chickens. Int J Vitam Nutr Res. 2000 Dec;70(6):311-6. PMID: 11214357. doi: 10.1024/0300-9831.70.6.311.

20. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy--a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther. 2005 Feb;43(2):71-7. Erratum in: Int J Clin Pharmacol Ther. 2005 Jun;43(6):304. PMID: 15726875.

21. Obrenovich ME, Monnier VM. Vitamin B1 blocks damage caused by hyperglycemia. Science of Aging Knowledge Environ. 2003 Mar 12;2003(10):PE6. PMID: 12844520.

22. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycaemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nat Med. 2003; 9(3):294-9. doi:10.1038/nm834.

Получено 20.01.2017

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. Электронное издание – 2019 – N 6
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES, eEdition – 2019 – N 6

УДК: 611.34 DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575

ВЛИЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ НА СИНТЕЗ ВИТАМИНОВ
(обзор литературы)

А.М. МОРОЗОВ, Ю.Е. МИНАКОВА, И.Г. ПРОТЧЕНКО

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, Тверская обл., 170100, Россия, e-mail: ic@tvgmu.ru

Аннотация. Микробиом млекопитающих обеспечивает организм-хозяин дополнительными метаболическими возможностями, включая синтез витаминов группы *B* и *K*. Продукция веществ микрофлорой происходит в определенных отделах кишечника хозяина, с разной интенсивностью в зависимости от представителя бактерий. Без индивидуального микробиома не возможна жизнедеятельность хозяина, так как метаболиты, синтезируемые бактериями, активно участвуют в обменных процессах организма. Учет количества вырабатываемых витаминов микрофлорой – необходимый показатель для нормализации количества витаминов при патологических состояниях. На данный момент возможно изучение синтетической способности микробиомов в лабораторных условиях. Таким образом можно добиться максимального значения исхода продукции витаминов при идеальных условиях.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, витамины, бактерии, желудочно-кишечный тракт, витамины группы *B*, витамин *K*.

INFLUENCE OF MICROFLORA ON VITAMIN SYNTHESIS
(literature review)

A.M. MOROZOV, J.E. MINAKOVA, I.G. PROCHENKO

Tver State Medical University, Sovetskaya Str., bilding 4, Tver, 170100, Russia, e-mail:ic@tvgmu.ru

Abstract. The mammalian microbiome provides the host organism with additional metabolic capabilities, including the synthesis of B and K vitamins. The production of substances by microflora occurs in certain sections of the host intestine with different intensities depending on the representative of the bacteria. Without an individual microbiome, host activity is not possible, since metabolites synthesized by bacteria are actively involved in the metabolic processes of the body. Accounting for the amount of vitamins produced by microflora is a necessary indicator for normalizing the amount of vitamins in pathological conditions. At the moment, it is possible to study the synthetic ability of microbiomes in laboratory conditions. In this way, the maximum value of the output of vitamins under ideal conditions can be achieved.

Keywords: intestinal microflora, vitamins, bacteria, gastrointestinal tract, B vitamins, vitamin K.

Витамины – незаменимые биологически активные вещества, выполняющие роль катализаторов различных ферментных систем или входящие в состав многих ферментов. Они необходимы для нормального обмена веществ, роста и обновления тканей, биохимического обеспечения всех функций организма. Млекопитающие, в том числе и человек, не способны обеспечивать синтез витаминов, поэтому эту функцию выполняет микрофлора. Нуждается в уточнении степени вклада индивидуального микробиома в функционировании организма человека, состава микрофлоры и определение активно синтезирующих необходимые витамины микроорганизмов. Количества синтезируемых веществ микрофлорой может помочь в оптимизации терапевтических мероприятий.

В зарубежной и отечественной литературе опубликовано достаточно много результатов научных исследований состава микрофлоры человека и экспериментальных животных и её вклада в синтез витаминов, необходимых организму-хозяину для поддержания жизнедеятельности.

В открытой системе, каковой является пищеварительный тракт, осуществляется постоянное взаимодействие с различными микроорганизмами, которые поступают из внешней среды с пищей и водой. С момента рождения в слизистом барьере пищеварительного тракта расселяются до 1000 видов микроорганизмов, объединенных в микробные ассоциации. Эти микроэкологические факторы способствуют поддержанию здоровья человека. В симбиотический коллектив входят не только клетки микроорганизмов, но и коллективная система их генов. Изучение микробиома стало более интенсивным благодаря развитию молекулярно-биологических методов исследования на новом технологическом уровне [6-8, 24].

Генетический потенциал микробиоты был оценен с помощью метагеномного секвенирования микробной ДНК, бактериальные компоненты были идентифицированы секвенированием *16S* рибосмальных РНК-генов. Использовались также транскриптомный и метаболомный методы анализа микробиоты,

позволившие увеличить объем информации о различных уровнях микробной физиологии [11, 14, 21, 23]. Населяющие пищеварительный трактмикроорганизмы не только синтезируют, но и утилизируют множество витаминов. Микробиота участвует в синтезе витаминов группы *B* (B_1, B_2, B_6, B_{12}), витамина *K*, фолиевой ислоты и др. Микробы, продуцируемые в тонком кишечнике, всасываются хорошо и эффективно проникают в кровоток, а синтезируемые в толстом кишечнике – почти не всасываются. Антибиотики, подавляющие микрофлору, снижают синтез витаминов, а создание благоприятных условий для микроорганизмов способствует активному синтезу витаминов. Такая активация осуществляется при даче пребиотиков. Бифидо- и лактобактерии стимулируют всасывание кальция, витамина *D*, железа. Кишечная палочка способствуют синтезу и всасыванию витамина *K*, группы *B*, никотиновой и фолиевой кислот. Фолиевая кислота в тонкой кишке всасывается эффективно, а синтезирующийся в толстой кишке *фолат* – не утилизируется организмом, но значим для нормального состояния ДНК энтероцитов. Синтезирующие витамин B_{12} микроорганизмы кишечника находятся и в тонкой, и в толстой кишке. Этот витамин и фолиевая кислота обеспечивают стабильность клеточной ДНК, а их дефицит способствует канцерогенезу, вызывая, в частности, опухоли толстой кишки. Витамин *K*, филохинон – вырабатываются из продуктов растительного происхождения. Нехватка витамина *K* плохо восполняется диетой, если активность микрофлоры снижена [2, 3, 6, 8].

Бифидобактерии вырабатывают молочную кислоту и ацетат, создавая кислую среду до 5,3-5,6, защищая человека от экзогенных патогенных микроорганизмов. Симбионтная микрофлора продуцирует ингибиторы роста патогенных бактерий (бактериоцины, лизоцимы, перекись водорода, антимикробные пептиды), обеспечивающие бактерицидный и бактериостатический эффект, наряду с летучими жирными кислотами [5, 7]. Бифидобактерии, лактобактерии и бактероиды обеспечивают противовоспалительный эффект, что доказано в эксперименте на животных [22, 27].

Важной функцией микрофлоры является стимуляция иммунитета. Слизистая оболочка толстой кишки содержит макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки. Такое состояние хронического воспаления формируют клеточные образования, препятствующие действию патогенной флоры. При этом синтезируются секреторные антитела, активируются различные клоны лимфоцитов, в том числе регуляторные клетки. Нарушение этих взаимоотношений чревато развитием аутоиммунных, аллергических и воспалительных процессов [9, 13, 16].

Желудочно-кишечный микробиом представляет собой совокупность бактерий, архей, грибов, простейших и вирусов, обитающих в кишечнике всех млекопитающих. Микрофлора живет вместе с человеком в симбиотических отношениях и меняется с возрастом хозяина. Микробиомы каждого человека уникальны и формируются с младенчества. Уже с 6 месяцев формируется более взрослый биом, в котором преобладают такие типы бактерий, как *Firmicutes, Bacteroidates, Actinobacteria, Fusobacteria и Proteobacteria* [10, 12, 17].

Микрофлора кишечника является важной составляющей человеческого организма, так как выполняет множество жизненно важных функций, таких как производство бутиратов (питание колоноцитов), предотвращение колонизации хозяина патогенными микроорганизмами путем производства антимикробных веществ (бактериоцинов), переваривание растительного материала, которое не может расщепить желудочно-кишечный тракт организма-хозяина (целлюлоза у человека) и, конечно, производство необходимых для нормального функционирования хозяина витаминов группы *B* и витамина *K* [18].

Витамин *B*1 (*Thiaminpyrophosphate*) продуцируется следующими представителями микрофлоры: *Bacteroides fragilis, Prevotella copri, Clostridium difficile, Lactobacillus casei, Lactobacillus curvatus, Lactobacillus fermenti, Lactobacillus plantarum, Ruminococcus lactaris, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium bifidum, Fusobacterium varium.* Количество его продукции в лабораторных условия составляет 3 мкг/ гр сухого вещества (синтез витамина представителями *Lactobacillus fermenti*) [25]. Всасывание происходит в проксимальной части тонкой кишки и в толстой кишке. Организм человека в норме нуждается в 1,1-1,2 мг/день данного витамина [26]. При недостатке витамина *B*1 наблюдается полиневрит (воспаление нервов), потеря кожной чувствительности, расстройство двигательной системы, исхудание организма, паралич конечностей (болезнь бери-бери). Он содержится в продуктах животного и растительного происхождения, зернах овса, гречи, ржи, риса, пшеницы, печени, дрожжах, свинине, говядине, желтке, орехах, бобовых растении, ржаном и пшеничном хлебе грубого помола [1].

Витамин *B*2 (*Flavinadenine dinucleotide* (*FAD*) *Flavin mononucleotide* (*FMN*)) продуцируется *Bacteroides fragilis, Prevotella copri, Clostridium difficile, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus fermentum* и *Ruminococcus lactaris*. Количество его продукции в лабораторных условиях сильно варьирует и дать точной оценки на данный момент невозможно. Всасывание происходит в тонкой и толстой кишке. Потребность витамина в день составляет 1,0-1,3 мг/ день. Витамин *B*2 необходим для роста организма, участвует в процессах биологического окисления, способствует заживлению ран, обеспечивает световое и цветовое зрение, усиливает образование гемоглобина, предохраняет от легочных заболеваний. Он содержится почти во всех животных тканях и растениях; сравнительно высокие концентрации его обнаружены в

дрожжах. Из пищевых продуктов витамином *B*2 богаты хлеб (из муки грубого помола), семена злаков, яйца, молоко, мясо, свежие овощи, рыба, горох [1, 20, 26].

Витамин *B*3 (*Nicotinic acid, Nicotinamide*) продуцируется *Bacteroides fragilis, Prevotellacopri, Ruminococcus lactaris, Clostridium difficile, Bifidobacterium infantis, Helicobacter pylori* и *Fusobacterium varium.* Количество его продукции в лабораторных условиях 1,12×106 мкг/сут (синтез представителями *E. coli*). Всасывание происходит в тонкой кишке. Потребность этого витамина 11-12 мг/ день. Витамин *B3* обладает противовоспалительными свойствами, модулируя иммунные клетки хозяина и играя важную роль в поддержании иммунологического гомеостаза. Дефицит витамина *B*3 вызывает пеллагру, которая характеризуется воспалением кишечника, диареей, дерматитом и деменцией. Большое количество витамина *PP* находится в рисовых отрубях, где его содержание доходит до 100 мг%. В дрожжах и пшеничных отрубях, в печени рогатого скота и свиней также содержится довольно значительное количество этого витамина [25, 26].

Витамин *B*5 (*Free pantothenic acid*) продуцируется *Bacteroides fragilis, Prevotella copri, Ruminococcus lactaris, Clostridium difficile, Bifidobacterium infantis, Helicobacter pylori* и *Fusobacterium varium*. Всасывание происходит в толстой кишке. Необходимо 5,0 мг/ день. B5 участвует в углеводном обмене, в образовании ацетилхолина в нервных клетках, в окислении конечных продуктов распада белков, жиров, углеводов. Витамин *B*5 содержится в высоких концентрациях в виде *CoA* или фосфопантетеина в печени, яйцах, курице и ферментированных соевых бобах [25, 26].

Витамин *B*6 (*Pyridoxal phosphate* (*PLP*)) продуцируется *Bacteroides fragilis, Prevotella copri, Bifidobacterium longum, Collinsella aerofaciens* и *Helicobacter pylori*. Всасывание происходит в толстой кишке [20]. Его суточная потребность 1,3-1,7 мг [26]. Витамин *B*6 влияет на белковый обмен: участвует в реакциях синтеза и расщепления. Влияет на функцию нервной системы, на работу вестибулярного аппарата. Витамин *B*6 обусловливает устойчивость организма к воздушной и морской болезни [12]. Витамином *B*6 богаты: рыба, курица, тофу, батат и авокадо.

Витамин *B*7 (*Free Biotin*) продуцируется *Bacteroides fragilis, Lactobacillus helveticus, Fusobacterium varium, Campylobacter coli.* [26]. Количество его продукции в лабораторных условиях 4,67264×10-6 мкг/день (синтез-представителями *E. coli*). Представленные данные были подсчитаны с помощью формулы и данных, представленных в исследовании Стефании Магнусдоттир [25]. Концентрация витамина внутри клетки *E. coli*)×(Вес бактерий)×(Атомная масса бактерий)=Количество производимого витамина бактериями.

Количество биотина=40 мкм×4,89×10^{-13}г×244=4,67264×10^{-6} мкг/день. Всасывание происходит в толстой и тонкой кишке [4]. Его суточная потребность 30 мкг. Биотин является кофактором для карбоксилаз, необходимых для метаболизма глюкозы, аминокислот и жирных кислот; влияет на иммунометаболизм; обладает противовоспалительным действием. Витамин *H* содержится в дрожжах, томатах, печени, почках, яичном желтке [26].

Витамин *B*9 (*Tetrahydrofolate*) продуцируется *Bacteroides fragilis, Prevotella copri, Clostridium difficile, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus, Lactobacillus reuteri, Streptococcus thermophiles, Bifidobacterium pseudocatenulatum, Bifidobacterium adolescentis, Fusobacterium varium, Salmonella enterica.* Всасывание происходит в тонкой и толстой кишке. Суточная потребность 400 мкг. Фолиевая кислота является одним из ферментов синтеза аминокислот и участвует в обмене холина, влияет на кроветворение, стимулирует образование эритроцитов и лейкоцитов, снижает содержание холестерина в крови. Содержится в говяжьей печени, зеленых листовых овощах и спарже [1,4,20].

Витамин *B*12 (*Cyanocobalamin*) продуцируется *Actinobacterium (Propionibacterium freudenreichii), Proteobacteria (Pseudomonas spp, Klebsiella spp, Citrobacter freundii).* Количество его продукции в лабораторных условиях около 2-2,4 мкг / день. Всасывание происходит в подвздошной кишке. Суточная потребность – 5 мгк. Витамин *B*12 входит в состав многих ферментов, участвует в обмене нуклеиновых кислот, тормозит образование холестерина, необходим для обмена веществ в головном мозге, поддерживает защитную функцию печени, нормализует содержание лейкоцитов, влияет на образование эритроцитов. Синтезируется лучистыми грибками и сине-зелеными водорослями, накапливается в печени (особенно у осетра и судака) и в почках [1, 12].

Витамин *K*2 (*Menaquinone*) продуцируется *Proteobacterium (Escherichia coli, Klebsiella pneumonia), Bacteroides (Bacteroides fragilis, Bacteroides disiens, Bacteroides bivius), Prevotella, Propionibacterium, Eubacterium, Arachnia propionica* и *Veillonella parvula* [10, 19, 28]. Количество его продукции в лабораторных условиях вариабельно, в зависимости от состава микрофлоры – количественного состава *Bacteroides* и *Prevotella*). Более 8,85 мкг / г сухого веса. Всасывается энтероцитами тонкой кишки в виде смешанной мицеллы. Суточная потребность 90-120 мкг. Необходим для синтеза протромбина в печени, поэтому его называют фактором свертывания крови. Содержится в зеленых листьях растений (каштана, сои, свежей капусты, шпината), в незрелых томатах, крапиве, сосновых и еловых иглах, в печени свиньи [1, 10, 15].

Таким образом, можно убедиться, что микрофлора синтезирует девять витаминов в достаточном количестве, которые сам организм хозяина может получить только с пищей или при всасывания через толстую или тонкую кишку продуктов синтеза микрофлоры.

В настоящее время количественные данные о синтезе витаминов микрофлорой можно получить при изолированном изучении представителей микрофлоры *in vitro*. При таком способе изучения невозможно проследить воздействие различных факторов внешней и внутренней среды, как на активность синтеза витаминов, так и на состояние микрофлоры определенного индивида. Количество синтезированных витаминов может варьировать под действием множества факторов: пол хозяина, образ жизни, питание, патологические состояния, определенный состав микрофлоры каждого индивида. Так же количество синтезированных витаминов и их поступление в кровь хозяина – различны, так как всасывание веществ происходит не на всем протяжении кишечника хозяина, а в разных его отделах и с разной интенсивностью.

Из полученных данных можно утверждать, что микрофлора может покрыть большую часть суточной потребности витамина и при особых условиях может покрыть ее полностью. Полное отсутствие микробиома может привести к значительным нарушениям обмена веществ, вплоть до летального исхода организма-хозяина, так как витамины являются кофакторами большинства реакций обменного характера. При недостатке ферментов реакции замедляются или перестают протекать [25].

Знание о количестве витаминов, которые могут поставляться микрофлорой, может помочь рассчитать недостаток необходимых витаминов, избежать их передозировки при дополнительном введении и держать показатели в норме при различных патологических изменениях.

Заключение. Кишечная микрофлора – мало изученный раздел медицины. Её роль в синтезе витаминов огромна, так как микробиом является поставщиком незаменимых представителей витаминов группы *B* и *K*. Изучение количества синтеза веществ может помочь в будущем изменять уровень витаминов в организме при нарушениях с помощью самой микрофлоры и воздействия на нее, а не посредством введения витаминов извне. Микрофлора каждого человека уникальна, но при выявлении закономерностей синтеза определенных витаминов отдельными видами микробиома можно будет прогнозировать количество выделяемого микрофлорой витамина у отдельного индивида.

Литература

1. Адрианов Н.В. Общая информация о витаминах // Электронная Медицина. 2016. Т.10, №4. С. 356
2. Бельмер С.В. Роль кишечной микрофлоры в обеспечении организма фолиевой кислотой, витаминами В12 и К // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4, № 5. С. 74–76
3. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // ЖМЭИ. 1999. № 6. С. 102–105.
4. Кожевникова Е.Н., Елезова Л.И., Николаева С.В. Микрофлора кишечника как орган иммунитета // Педиатрия. 2014. Т. 91, №. 3. С. 15–19.
5. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // РЖГГК. 2011. Т. 21, № 5. С. 17–27.
6. Широбоков В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С. Мікробна екологія людини: навч. посіб. К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. 411 с.
7. Янковский Д.С., Широбоков В.П., Дымент Г.С.Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. 160 с.
8. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. 552 с.
9. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K.Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota // Nature. 2013. Vol. 500. P. 232–236.
10. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The Gastrointestinal Microbiome: A Review // J Vet Intern Med. 2018. Vol. 32(1) P. 9–25.
11. Bassis C.M. Methods for Characterizing Microbial Communities Associated With the Human Body. In : D.N. Fredricks, editor. The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease. John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey. 2013. P. 51–74.
12. BhawaniChamlagain, Tessa A. Sugito, Paulina Deptula, MinnamariEdelmann, Susanna Kariluoto, PekkaVarmanen, VienoPiironen. In situ production of active vitamin B12 in cereal matrices using Propionibacteriumfreudenreichii // Food SciNutr. 2018. Vol.6(1) P.67–76.
13. Chung H. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota // Cell. 2012. Vol. 149. P. 1578–1593.
14. Di Bella J.M. High throughput sequencing methods and analysisfor microbiome research // Journal of microbiological methods. 2013. Vol. 95, № 3. P. 401–414.
15. Duda-Chodak A., T. Tarko, P. Satora, P. Sroka. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review // European journal of nutrition 2015.Vol. 53(3) P. 325–341.

16. Fukuda S. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate // Nature. 2011. Vol. 469. P. 543–547

17. HasanMohajeri M., Robert J. M. Brummer, Robert A. Rastall, Rinse K. Weersma, Hermie J. M. Harmsen, MarijkeFaas, Manfred Eggersdorfer. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications // Eur J Nutr. 2018. Vol. 57(1). P. 1–14.

18. Irene Hanning, Sandra Diaz-Sanchez. The functionality of the gastrointestinal microbiome in non-human animals // Microbiome. 2015. Vol. 3. P. 51

19. Joline W.J. Beulens, Sarah L. Booth, Ellen G.H.M. van den Heuvel, Elisabeth Stoecklin, AthanasiaBaka and Cees Vermeer. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health // British Journal of Nutrition. 2013.Vol. 110 (8) P. 1357–1368

20. Ken Yoshii, Koji Hosomi, KentoSawane, Jun Kunisawa. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity // Front Nutr. 2019. Vol. 6 P. 48

21. Kumar R. Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. Current protocols in human genetics / Editorial board. Jonathan L Haines. 2014. Vol. 82. P. 18.

22. Mazmanian S.K. A microbial symbiosis factor prevents intestinalinflammatory disease // Nature. 2008. Vol. 453. P. 620–625.

23. Morgan X.C. Metagenomic analytic techniques for studying the intestinal microbiome // Gastroenterology. 2014. Vol. 146, № 6. P. 1437–1448.

24. Robinson C.J. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010. Vol. 74, № 3. P. 453–476.

25. Said H.M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease // Biochem J. 2011. Vol. 437(3) P. 357–372.

26. Shearer M.J., Fu X., Booth S.L. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research // AdvNutr. 2012. Vol.3(2) P. 182–195.

27. Smith P.M. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis // Science. New York, NY. 2013. Vol. 341. P. 569–573.

28. Xiaoquan Huang, Xiaowen Fan, Jun Ying, Shiyao Chen. Emerging trends and research foci in gastrointestinal Microbiome // J Transl Med. 2019.Vol. 17 P. 67.

References

1. Adrianov NV. Obshhaja informacija o vitaminah [General information about vitamins]. ElectronicMedicine. 2016;10(4):356. Russian.

2. Bel'mer SV. Rol' kishechnoj mikroflory v obespechenii organizma folievoj kislotoj, vitaminami V12 i K [The role of intestinal microflora in providing the body with folic acid, vitamins B12 and K]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2005;4(5):74-6. Russian.

3. Vorob'ev AA. Bakterii normal'noj mikroflory: biologi¬cheskie svojstva i zashhitnye funkcii [Bacteria of normal microflora: biological properties and protective functions]. ZhMJeI. 1999;6:102-5. Russian.

4. Kozhevnikova EN, Elezova LI, Nikolaev SV. Mikroflora kishechnika kak organ immuniteta [Microflora of the intestine as an immunity]. Pediatrics. 2014;91(3):15-9. Russian.

5. Kuchumova SJ, Polujektova EA, Sheptulin AA. Fiziologicheskoe znachenie kishechnoj mikroflory [The physiological significance of intestinal microflora]. RZhGGK. 2011;21(5):17-27. Russian.

6. Shirobokov VP, Jankovs'kij DS, Diment GS. Mikrobna ekologija ljudini: navch. Posib [Mikrobna ecologiya people]. K.: TOV «Chervona Ruta-Turs»; 2011. Russian.

7. Jankovskij DS, Shirobokov VP, Dyment GS. Integral'naja rol' simbioticheskoj mikrof-lory v fiziologii cheloveka [Integral role of symbiotic microflora in human physiology]. K.: TOV «Chervona Ruta-Turs»; 2011. Russian.

8. Jankovskij DS, Dyment GS. Mikroflora i zdorov'e cheloveka [Microflora and human health]. K.: TOV «Chervona Ruta-Turs»; 2008. Russian.

9. Atarashi K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature. 2013;500:232-6.

10. Barko PC, McMichael MA., Swanson S., Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. J Vet Intern Med. 2018; 32(1):9-25.

11. Bassis CM, Young VB., Schmidt TM. Methods for Characterizing Microbial Communities Associated With the Human Body. In : D.N. Fredricks, editor. The Human Microbiota: How Microbial Communities Affect Health and Disease. John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey. 2013.

12. BhawaniChamlagain, Tessa A. Sugito, Paulina Deptula, MinnamariEdelmann, Susanna Kariluoto, PekkaVarmanen, VienoPiironen. In situ production of active vitamin B12 in cereal matrices using Propionibacteriumfreudenreichii. Food SciNutr. 2018;6(1):67-76.

13. Chung H., Pamp SJ, Hill JA. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. Cell. 2012;149:1578-93.
14. Di Bella JM, Bao Y, Gloor GB. High throughput sequencing methods and analysisfor microbiome research. Journal of microbiological methods. 2013;95(3):401-14.
15. Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. European journal of nutrition 2015;53(3):325-41
16. Fukuda S., Toh H. Hase K. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. Nature. 2011;469:543-7
17. HasanMohajeri M, Robert JM. Brummer, Robert A. Rastall, Rinse K. Weersma, Hermie M. Harmsen, MarijkeFaas, Manfred Eggersdorfer. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. Eur J Nutr. 2018;57 (1):1-14.
18. Irene Hanning, Sandra Diaz-Sanchez. The functionality of the gastrointestinal microbiome in non-human animals. Microbiome. 2015;3:51
19. Joline WJ. Beulens, Sarah L. Booth, Ellen GHM. van den Heuvel, Elisabeth Stoecklin, AthanasiaBaka and Cees Vermeer. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. British Journal of Nutrition. 2013;110(8):1357-68
20. Ken Yoshii, Koji Hosomi, KentoSawane, Jun Kunisawa. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. Front Nutr. 2019;6:48
21. Kumar R, Eipers P, Little RB. Getting started with microbiome analysis: sample acquisition to bioinformatics. Current protocols in human genetics. Editorial board. Jonathan L Haines. 2014;82:18.
22. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinalinflammatory disease. Nature. 2008;453:620-5.
23. Morgan XC., Huttenhower C. Metagenomic analytic techniques for studying the intestinal microbiome. Gastroenterology. 2014;146(6):1437-48.
24. Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010;74(3):453-76.
25. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. Biochem J. 2011;437(3):357-72.
26. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. AdvNutr. 2012;3(2): 182-95.
27. Smith PM, Howitt MR, Panikov N. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science. New York, NY. 2013;341:569-73.
28. Xiaoquan Huang, Xiaowen Fan, Jun Ying, Shiyao Chen. Emerging trends and research foci in gastrointestinal Microbiome. J Transl Med. 2019;17:67.

Библиографическая ссылка:
Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 3-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-10.pdf (дата обращения: 16.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575.*
Bibliographic reference:
Morozov AM, Minakova JE, Prochenko IG. Vlijanie mikroflory na sintez vitaminov (obzor literatury) [Influence of microflora on vitamin synthesis (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Dec 16];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/3-10.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16575.
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/e2019-6.pdf

АСТРАХАНСКИЙ ВЕСТНИК ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
№ 2 (36) 2016. с. 54-66.
Обзор

УДК 577.16.616. 391.

АНТИВИТАМИНЫ В ПИЩЕ, БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ

Николай Дмитриевич Смашевский,
Лидия Петровна Ионова
Астраханский государственный университет
Smashevsky@yandex.ru

Антивитамины, природные, синтетические, витаминная недостаточность, механизм действия, значение, применение.

В обзоре раскрыты проблемы витаминной недостаточности при употреблении человеком пищевых продуктов, содержащих антивитаминные факторы, а также и другие причины и условия, снижающие или полностью устраняющие эффективность витаминов, вызывающие авитаминозы и гиповитаминозы, и пути их устранения. Показана история развития понятий и терминологии об антивитаминах, механизм и характер действия специфических и неспецифических природных и синтетических антивитаминов и антивитаминных факторов растительного и животного происхождения. Рассмотрено распространение природных антивитаминов и их действие на живой организм, а также условия нарушения витаминного баланса у человека в зависимости от его вредных привычек. Показано значение естественных антивитаминов в организме растений как регуляторов в поддержании метаболического гомеостаза, как защитная функция организма от патогена, а также применение как природных, так и синтетических антивитаминов в фармакологии и защите с.-х. растений от вредителей.

ANTIVITAMINS IN FOOD, BIOLOGICAL EFFECTS, DISTRIBUTION, AND USE

Nikoly Smashewsky,
Lidia Ionova
Astrakhan state University
Smashevsky@yandex.ru

Antivitamins, natural, synthetic, vitamin deficiency, mechanism of action, importance, application .

The review describes the problems of vitamin a deficiency by eating human food products containing antivitamin factors and other reasons and conditions that reduce or completely eliminate the effectiveness of vitamins, causing hypovitaminosis and avitaminosis, and ways of remove them. Shows the history of the development of concepts and terminology about the antivitamins, mechanism and nature of the action of specific and nonspecific natural and synthetic antivitamins and antivitamin factors of plant and animal origin. Propagation of natural antivitamins and their action on the living organism and the conditions of the violation of vitamin balance in humans depending on his harmful habits. Shows the value of the natural antivitamins in the body of plants as regulators in the maintenance of metabolic homeostasis, as the protective function of the organism from the pathogen, and the use of both natural and synthetic antivitamins in pharmacology and protection of agricultural plants from pests.

Существует прочно установившееся мнение, что употребляя свежие овощи, плоды, фрукты и зелень, человек полностью удовлетворяет свои потребности в витаминах. В этом нет ни какого сомнения. Это действительно так. Не даром говорят, что растительная пища является кладезем витаминов. Но практика показала многочисленные факты, когда растительная пища становится причиной нарушения обмена веществ, расстройства пищеварения, заболеваний, связанных с недостаточностью витаминов. Оказалось, что эти болезненные проявления связаны именно с пищей, в которой образуются и содержатся антивитамины и антивитаминные факторы.

Цель данного обзора дать человеку представление и знание о наличии антивитаминов в пище, способных вызывать болезни витаминной недостаточности, чтобы предостеречь его от таких последствий. Раскрыть характер и механизм взаимодействия витаминов и антивитаминов в животном и растительном организмах, биологическое действие, значение и применение антивитаминов.

Не совсем правы те, которые думают, что если они питаются овощами и фруктами, то никаких проблем с витаминами быть не может. Оказалось, что даже при нормальном и сбалансированном содержании витаминов в пище может проявляться их недостаточность. Появление витаминной недостаточности в пище для организма может возникать по разным причинам. Уже даже то, что ряд витаминов в растениях вообще отсутствуют, это витамины B_{12}, A и D, которые человек получает из продуктов животного происхождения, а некоторые фрукты, например, бананы вообще бедны витаминами.

Если говорить о содержании и активности витаминов в пище, то существует несколько причин снижения их эффективности, вызывающих проявление витаминной недостаточности. Так снижение содержания витаминов в пище, вплоть до полного исчезновения, может происходить при кулинарной обработке, неправильном хранении или транспортировке продуктов. Например, больше половины витамина С (аскорбиновая кислота) теряется при измельчении овощей и за счет хранения такой смеси, что связано с действием фермента аскорбатоксидазы, имеющегося в растениях. Смесь измельченных овощей только за счет действия фермента аскорбатоксидазы за 6 часов хранения теряет более половины содержащегося в ней витамина С, причем потери его тем выше, чем больше измельченные овощи и продолжительность времени хранения [1]. Витамин уже частично разрушается даже при обычном пережёвывании, а в отжатом соке этот процесс значительно ускоряется. Так только 15 минут надо для окисления половины содержащегося в тыквенном соке витамина С и 35 минут – в соке капусты. Однако это может быть предотвращено, если такие продукты прогреть при температуре 100° С 2-3 минуты, чтобы на 100% подавить активность белка фермента аскорбатоксидазы, и сохранить в них весь имеющийся витамин [9].

В целом же яблоке, как и других растительных продуктах, фермент аскорбатоксидаза, разрушающий витамин С, сосредоточен в клеточных компартментах, поэтому не контактирует с витамином, который находится в цитоплазме, т.е. они изолированы в клетке друг от друга и, витамин не разрушается. Здесь природа как бы позаботилась, чтобы внутри плодов витамин С и разрушающий его фермент были разобщены. При измельчении яблока, даже когда мы это яблоко начинаем есть и пережёвываем витамин С приходит к соприкосновение с ферментом в результате чего у измельченного яблока из 70 мг на 100 грамм мякоти разрушается 70% витамина. И если учесть баланс витаминов и антивитаминов то не исключено, что для обеспечения организма адекватным количеством витамина С нужно съедать даже не 15, а 50 кг апельсинов [14]. Так что, содержание витамина в продукте еще ничего не говорит о его доступности для удовлетворения в нем потребности организма. Такое действие фермента аскорбатоксидазы можно назвать антивитаминным, где фермент выступает как антивитамин.

Чтобы понять суть негативного действия антивитаминов и механизм их действия в животном организме, необходимо иметь представление о витаминах, их природе и механизме биологического действия.

Витамины весьма специфичные вещества и они выделяются в отдельную группу биологически активных веществ, как по специфическому характеру биологического действия, так и специфичности структуры. Если белки похожи друг на друга по химической структуре, то среди витаминов не наблюдается структурной связи друг с другом. В биологическом отношении в организмах они не подвергаются метаболическому использованию ни как энергетические вещества, ни как питательные вещества, входящие в структуру тела организма. Характеризуются крайне низкой количественной потребностью для регуляции функций организма, всего в мг или мкг в сутки. Но человек должен получать витамины ежедневно, так как они в человеческом организме не образуются и не

накапливаются, а в случае излишков они просто выводятся из организма. Витамины поступают в организм только в готовом виде из растительных и животных продуктов: витамин С и витамины группы В из плодов и листовых овощей, а витамины А и Д из животной пищи.

В связи с ферментативной природой биологического и биохимического действия витаминов они практически обеспечивают все жизненные функции живого организма, причем каждый витамин выполняет специфическую присущую только ему биохимическую функцию и не может быть заменен другим витамином и даже их комплексом, недостаток одного витамина будет ограничивать функции комплекса витаминов. Это объясняется тем, что биологические специфические функции витаминов определяются их связью с различными белками, образуя ферменты, в которых витамины являются коферментами, обеспечивающие белку ферментативную активность. Поэтому витамины принимают участие во многих обменных процессах: в энергетическом процессе (тиамин, рибофлавин, ниацин), в биосинтезе и превращении аминокислот и белка (витамины группы В и B_{12}),в превращении жирных кислот и стероидных гормонов (пантотеновая кислота), нуклеиновых кислот (фолиевая кислота). Это далеко не полное перечисление метаболических и регуляторных функций витаминов, так как это показано только в качестве примера. Но уже из этого, несомненно, следует, что в организме человека практически нет процессов, в которых бы не участвовал какой либо специфический витамин. Поэтому о витаминах сейчас знают даже школьники, но о существовании веществ с противоположным действием, т.е. об антивитаминах, известно не каждому взрослому.

О значении витамина можно судить по тем изменениям в человеческом организме при его недостаточности или отсутствии. Как видно из таблицы 1, каждый витамин при недостаточности специфично проявляет комплекс патологических изменений в организме человека.

Таблица 1.

Специфичность симптомов болезней недостаточности при дефиците витаминов в животном организме

Витамин	Симптомы недостаточности у человека
Витамин С	Низкое содержание приводит к вялости, снижению работоспособности, появляется слабость, снижается устойчивость к инфекционным заболеваниям, болезни цинга – ломкость и хрупкость капилляров, отечность десен, кровоизлияние в десны, мышцы, эпикард, перикард..
Тиамин (витамин В1)	При его недостатке характерны нарушения в работе пищеварительной системы –резкая потеря аппетита, сердечно-сосудистой – тахикардия, боли в области сердца, отеки и поражение нервной системы. Низкое содержание вызывает депрессию, снижение памяти, мышечную слабость, в крайней форме приводит к заболеванию Бери-Бери
Рибофлавин (витамин B_2)	Дефицит может вызывать снижение массы тела и аппетита, головную боль, слабость, задержку роста у детей, нарушения в работе щитовидной железы, поражение глаз – светобоязнь, возможен кератит и катаракта.
Пантотеновая кислота (витамин B_5)	Недостаточность пантотеновой кислоты проявляется в виде апатии и депрессии, слабости мышц, быстрой утомляемости, боли в ногах, нарушается работа сердца, характерен синдром «жжение в стопах».
Пиридоксин (Витамин B_6)	Его недостаток может вызывать: сильное выпадение волос, потерю аппетита, головокружение, онемение; анемию, медленное заживление ран, депрессию, возможны нарушения психики.
Кобаламин(Витамин B_{12})	Дефицит кобаламина характеризуется такими симптомами: слабость, усталость, бледность, одышка, бледность губ, предрасположенность к инфекциям, потеря обоняния и осязания, агрессивность, страх, депрессия, ухудшение памяти, пернициозная анемия, дегенерация нервной системы и повреждения головного мозга, психические расстройства, нарушаются процессы деления клеток, повышается утомляемость, появляются головные боли.
Ниацин (витамин РР)	Симптомами недостатка являются изжога, депрессия, раздражительность,

	утомляемость, дерматит, диарея, дезориентация, галлюцинации, бред. Отсутствие может даже привести к смертельному исходу.
Фолиевая кислота (витамин B_9)	Недостаток в организме приводит к анемии, быстрому утомлению, слабости, нарушению памяти. У детей отмечается отставание в весе и угнетаются функции мозга. У беременных может привести к невынашиванию плода, отслойке плаценты, мертворождению, спонтанному аборту.
Биотин (витамин Н)	При недостатке наблюдается снижение мышечных рефлексов, депрессия, сонливость, усталость, тошнота, ухудшение состояния и выпадение волос, повышенный уровень холестерина в крови, повышенный уровень сахара в крови, анемия, конъюнктивит, увеличение печени, поражение кожи ног и рук, гипотония, замедление роста.
Витамин А	Его дефицит может приводить к задержке роста, снижению иммунитета, изменению органов зрения, нарушению сумеречного зрения (куриная слепота), помутнению роговицы, ороговению эпителия кожи, пищеварительных и дыхательных путей, нарушению выделения желудочного сока. В более тяжёлых случаях возникают злокачественные образования,
Кальций ферол (витамин D)	Недостаток витамина D проявляется раздражительностью, снижением аппетита, нарушением минерализации костей и развитием остеопороза и рахита, болью в суставах, в задержке формировании зубов, мышечные судороги, замедленный рост у детей, вызывает деформацию позвоночника и другие костные деформации, потерю веса, слабость
Альфа-токоферол(витамин Е)	При недостатке отмечается распад эритроцитов, мышечная слабость, нарушение половых функций, непроизвольные аборты.
Витамин К	Недостаток нарушает свертывания крови, что проявляется в геморрагическом синдроме (носовые, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из дёсен, внутрикожные и подкожные кровоизлияния, обычно сопровождающие основное заболевание,

Можно конечно составить и другую таблицу, раскрыв в ней физиологическую роль каждого витамина в процессах жизнедеятельности, которые интересуют биохимиков и витаминологов, но, на наш взгляд, представленная таблица соответствует направлению данной работы. К тому же существование витаминов и их роль были обнаружены не по их присутствию, а по отсутствию, по признакам недостаточности в организме. Это подтверждает история их открытия.

Такой исторический факт описан в литературе, когда безвитаминная диета стала причиной смерти людей. Это служить примером как впервые был обнаружен авитаминоз. В 1884 году директор Военно-морского Бюро, барон Канехиро Такаки направил 2 судна в 287-дневный рейс, во время которого люди на одном получали питание, содержащее в рационе мясо, вареную рыбу, овощи, в то время как на другом корабле получали обычную японскую диету из полированного белого риса и сырой рыбы. В последствии на втором корабле из 360 человек 160 сошли с авитаминозом и 75 человек погибли. В то время как на первом судне никто не умер. Как оказалось в пище не хватало витамина тиамина (B_1), так как он содержится в оболочке кожуры семени риса, которая и была удалена при шлифовке. Это было установлено позже при поиске причин заболевания и смерти, что и было началом открытия витаминов. В 1911 году польский химик Казимир Функ установил, что в белом рисе не хватает питательных веществ, по его предположению аминов, которые препятствуют развитию заболеванию и он назвал их витаминами (Vita означает «жизнь», а «амины» необходимы для жизни.).В 1926 году это вещество было идентифицировано как тиамин. Но позже было установлено, что многие из витаминов не являлись аминами, но термин «витамины» был сохранен[2].

В представленной таблице 1 отражена специфическая полифункциональная роль витаминов, которые малым числом видов 4 жирорастворимых: витамин А (ретинол), витамин D (кальцийферол) витамин Е (токоферол), витамин К (нафтохинон) и 9 водорастворимых :витамин B_1 (тиамин), витамин B_2 (рибофлавин), витамин PP (ниацин),

Витамин B_5 (пантотеновая кислота), витамин B_6 (пиридоксин), витамин B_9 (фолиевая кислота), витамин B_{12} (кобаламин), витамин С (аскорбиновая кислота) и витамин Н (биотин)при весьма малых количествах способны поддерживать и выполнять каталитические функции в бесконечно большом количестве реакций физиологических и биохимических процессов всех этапов онтогенеза как растений, так и животных организмов. Так, например, лишь пантотеновая кислота (ПК, витамин B_5), в качестве кофермента в составе КоА осуществляет катализ более 130 важнейших метаболических реакций, т.е. пантотеновая кислота обладает высокой полифункциональностью.

И так можно привести примеры по каждому витамину. Это обусловлено тем, что один и тот же витамин может соединяться с различными белками, соответственно образуя различные ферменты со специфическими функциями. Поэтому один и тот же витамин, образуя различные ферменты, активность которых обеспечивается витамином как коферментом, а специфичность катализа различных реакций зависит от апофермента, т.е. структурных особенностей белка. Поэтому один и тот же витамин может участвовать во многих реакциях, как бы проявляя полифункциональность действия в различных биохимических реакциях и физиологических процессах. Эти материалы можно найти в специальной литературе по биохимии витаминов и витаминологии, а данный обзор имеет цель раскрыть наличие и действие природных антивитаминов, в растительных и животных пищевых продуктах.

Так что же такое антивитамины? История возникновения понятия об антивитаминах приобрела известность в конце 50-х начала 60-х годов XX столетия и связана скорее со случайностью, как бы химической неудачей. Этом так описывает В.М. Абакумов [1]– химики решили синтезировать витамин фолиевую кислоту (витамин B_9) и за одно усилить его биологические свойства. Это важный витамин, который участвует в синтезе белка и активирует процессы кроветворение. Но синтезированный аналог оказался полностью лишённым витаминной функции, и, напротив, проявлял антагонистическое действие в отношении витамина, нарушая его превращение в кофермент. Оказалось, что новое синтетическое соединение тормозило развитие клеток, прежде всего раковых и вошло в реестр эффективных противоопухолевых средств.

Антивитаминами (от греч. anti – против, и лат. vita – жизнь) обычно называют любые химические вещества или соединения, которые независимо от механизма действия вызывают снижение или полную потерю биологической активности витаминов. Они имеют различную химическую природу, характер взаимодействия с витамином и механизм антивитаминного действия, и др.

Их подразделяют на две группы [4]: Одна группа – специфические антивитамины– это антивитамины, имеющие структуру, сходную со структурой витамина и поэтому их антивитаминное действие основано на конкурентном вытеснении витамина из апофермента. Соединяясь с ним они, препятствует такому ферменту осуществлять метаболические функции, т.е. они действуют, как антикоферменты и могут быть отнесены к числу антиметаболитов.

Другая группа – неспецифические антивитамины - это антивитамины, которые изменяют химическую структуру витамина или затрудняют его всасывание, усвоение или транспорт, что сопровождается снижением или потерей его биологического действия. В этой группе различают еще антивитамины биологического происхождения - это ферменты, разрушающие витамины, или специфические белки, связывание молекулы витаминов или белок фермента, лишая их характерного им биохимического эффекта или выводят их из организма.

Специфические антивитамины при попадании в организм как структурные аналоги витаминов включаются вместо витаминов в реакции обмена веществ и тормозят или нарушают их нормальное течение. Это ведет к болезням витаминной недостаточности и даже это может проявляться в тех случаях, когда соответствующий витамин поступает с пищей в достаточном количестве. Утешает тот факт, что в продуктах питания соотношение

витаминов и антивитаминов сохраняется, как правило, в сторону витаминов и в здоровом организме действие антивитаминов не проявляется. Но в случае ухудшения состояния организма или болезни может происходить снижение усвояемости витаминов или других процессов, ограничивающихих функции или активность и здесь антивитамины могут сыграть коварную роль и вызвать симптомы болезни недостаточности. Чтобы правильно лечить болезни недостаточности витаминов надо правильно диагностировать их причины и различать степень проявления болезней связанных с действием антивитаминов или других факторов и условий, которые диагностируются по-разному. Если болезни недостаточности витаминов возникают вследствие отсутствия в пище тех или иных витаминов – это называют авитаминозом. Если болезнь возникает вследствие отсутствия нескольких витаминов, её называют полиавитаминозом. Но чаще приходится иметь дело с недостатком какого-либо витамина, то такое заболевание называют гиповитаминоз. При правильно и своевременно поставленном диагнозе авитаминозы и особенно гиповитаминозы легко излечить, введя в организм соответствующий витамин. Однако надо помнить и о том, что чрезмерное введение в организм некоторых витаминов может создать их избыток, нарушив баланс витаминов и вызвать гипервитаминоз[2] .

Многие изменения в обмене веществ при авитаминозе или гиповитаминозе рассматриваются как следствие нарушения ферментных систем. Это и понятно, так как водорастворимые витамины группы В проявляют биологическую активность только в составе ферментов в качестве кофермента. Однако в настоящее время механизм возникновения многих авитаминозов и гиповитаминозов пока не ясен, а поэтому трактовать их только как следствие нарушения функций тех или иных ферментных систем связанные с антивитаминами, не совсем правильно, так как существуют и другие факторы и условия, которые нарушают функции витаминов.

В связи с этим здесь уместно указать, что действие и функции антивитаминов не однозначны, и негативные особенности их действия обусловлены определенными условиями. Функции антивитаминов в организмах растений или животных, в которых они синтезируются вместе с витаминами, весьма важны для их жизнедеятельности, где они обеспечивают регуляцию сбалансированности метаболических и ростовых процессов, которые регулируются двусторонним соотношением стимулирующих и ингибирующих факторов. Именно соотношение системы стимулятор/ингибитор (метаболит/антиметаболит, витамин/антивитамин) является основой эндогенных механизмов сбалансированного нормального протекания жизненных процессов любого организма, и поддержание его метаболического гомеостаза.

Но антивитамины оказавшиеся вне организма in vitro или в другом организме не теряют биологическую активность и способны вступать в конкурентный антагонизм с витаминами за белок с образованием ложного фермента, который не способен катализировать специфические реакции, и бесконтрольно подавляет их протекание, нарушая или прекращая нормальный ход биохимических процессов, а следовательно и жизнедеятельности. Это хорошо отражено в следующих экспериментальных исследованиях.

Примером такого характера действия может служить природный антивитамин пантотеновой кислоты, выделенный нами из проростков гороха, которому было дано название пизамин. Он обнаружен в равных количествах у всех видов гороха рода Pisum [15, 16]. Было установлено, что антивитаминное действие пизамина в проростках гороха выполняет роль координатора, обеспечивающего соотношение и ритмичность дифференцированного роста между ростом корня и стебля. Накапливаясь в нижнем междоузлии эпикотиле он задерживает его линейный рост, обеспечивая в это время рост корневой системы, после чего усиливается рост последующих междоузлий, в которых пизамин в период их роста находится в минимуме и возрастает с прекращением роста. Здесь мы видим, что пизамин, как антивитамин пантотеновой кислоты обеспечивает регуляцию соотношения роста системы корень/стебель после прорастания семян [19], вероятно через регуляцию активности КоА. Но вне растения in vitro экзогенный пизамин подавляет рост

изолированных корней люцерны, кукурузы, митотическое деление клеток апикальной меристемы корней лука, изолированных клеток суспензионной культуры диоскореи и женьшеня [21], изолированные гипокотили фасоли, сои, подсолнечника, [23] и особенно дрожжевые культуры, требующие экзогенной пантотеновой кислоты [17].

Весьма показательно это и для природного гомолога пантотеновой кислоты D-гомопантотеновой кислоте (ГПК), образуемой в головном мозге человека и животных, которая не обладает витаминным действием, но обладает седативным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии, оказывает противосудорожное действие [13]. В то же время ГПК вне мозга является сильным антивитамином-антагонистом пантотеновой кислоты у высших растений, вызывая у них авитаминоз, который приводит к подавлению роста проростков огурца, томата, риса и кукурузы, синтез и накопление хлорофилла в листьях кукурузы и семядолях огурца, а в остром случае завершается их полной гибелью, которые полностью устранялись добавлением пантотеновой кислоты [18]. ГПК и в животном организме при введение подкожно, проявляла типичное антивитаминное действие в отношении пантотеновой кислоты [25].

Одним из первых природных антивитаминов, обнаруженных в растении, был антивитамин витамина К - дикумарол. Его открытие было связано с диагностикой странного геморрагического диатеза, наблюдавшегося у крупного рогатого скота в Северной Америке и Канаде в начале XX столетия. В 20-е годы появились работы, объясняющие это заболевание дефицитом протромбина в крови, возникающим при употреблении коровами сена из загнивающего сладкого клевера. Причиной смертельных кровотечений у животных был дефицит факторов протромбинового комплекса, т.е. нарушение свертывания крови, а токсическое вещество, выделенное из загнивающего сладкого клевера, было идентифицировано как 4-гидрокси-кумарин и получило название "дикумарол" [32]. Этот антивитамин оказывает геморрагическое действие на организм, нарушая свертывание крови из-за подавления образования тромбина. Это привело к тому, что дикумарин даже стал использоваться в лечебных целях для лечения различных заболеваний, обусловленных повышенной свертываемостью крови[6].

В последствии оказалось, что природные антивитамины широко распространены в растительных организмах, и в настоящее время они установлены почти для всех известных витаминов, которые и попадают с растительной пищей в организм человека.

Распространение растительных антивитаминов и их действие

В растениях и их органах, употребляемых человеком в качестве пищи, совместно с витаминами широко распространены и антивитамины. Они имеют различную химическую природу, различный характер и механизм действия на витамины, приводя их к инактивации или разрушению.

Содержание антивитаминов установлено в продуктах риса, пшеницы, вишни, брюссельской капусте, но интенсивность их антивитаминного действия настолько мала, что они практически не проявляются. Особенно заметно их действие в овощах, ягодах, фруктах. Так в огурцах, кабачках, цветной капусте, тыкве, больше всего проявляется антивитаминное действие содержащегося в них фермента аскорбатоксидазы, окисляющего в них витамин С до практически неактивной дикетогулоновой кислоты. Часто это происходит еще вне организма в том случае, как уже было показано выше, когда разрушается их структура при приготовлении к употреблению, после чего они могут быть причиной гиповитаминоза [1, 14].

Именно в сырых растительных продуктах особенно много обнаружено различной химической природы антивитаминов. В сырой сое и фасоли обнаружен белок нейтрализующий действие витамина Е, которые при употреблении может проявлять антивитаминное действие и вызывать гиповитаминоз витамина Е. Кроме того в составе соевых бобов при скармливании животным установлено присутствие белкового соединения, которое способствует развитию рахита, даже при нормальном поступлении в организм

витамина D. Но этого можно избежать, если эти продукты подвергнуть тепловой обработке и антивитамины как белки инактивируются, а витамины полностью сохраняют активность [30].

В семенах кукурузы содержится индол-3- уксусная кислота и ацетилпиридин, которые являются антивитаминами в отношении витамина PP. Чрезмерное потребление продукта содержащего вышеуказанные соединения может усиливать развитие заболевания пеллагры, обусловленной дефицитом витамина PP. В некоторых растительных жирах содержится фермент липоксидаза, разрушающая каротин, который в животном организме, как известно, является провитамином А [4].

Как уже было выше отмечено, что нами в проростках всех испытанных видов гороха рода Pisum обнаружен природный антивитамин пантотеновой кислоты пизамин по химической природе олигосахарид, который подавляет рост дрожжей S. ludvigii, усваивающий ПК только в готовом виде и не действует на дрожжи C.utilis, синтезирующие витамин самостоятельно. Торможение роста дрожжей S. Ludvigii пизамином устранялось добавлением ПК [17]. Безусловно, кормление животных молодыми проростками гороха может быть причиной гиповитаминоза пантотеновой кислоты и нарушение функций кофермента А.

Антивитаминное действие пизамина также проявляется и в животном организме и связано с блокированием функций ПК, характерно другим известным антивитаминам ПК: природной гомо-пантотеновой кислоте (ГПК) и синтетическим пантоилтаурину, метилпантотеновой кислоте. В опытах на белых мышах при десятикратным подкожном введении указанных антивитаминов и пизамина в дозе 0.1 г на кг веса животного при изучении действия на показатели обеспеченности животного организма ПК установлено, что под действием пизамина наблюдалось снижение общего веса животных, возрастание содержания свободной ПК и снижение активность КоА в печени, снижался уровень коферментной формы и в почках, что указывает на специфическую связь действия пизамина с коферментными формами ПК. Пизамин показал типичную картину индуцированной пантотеновой недостаточности, как и другие испытанные известные антивитамины[25].

Даже одноразовое подкожное введение пизамина 0.1 г на кг живого веса вызывало типичные признаки антивитаминного действия. Это было установлено в опытах на белых крысах-самцах. Через 24 часа при одноразовой инъекции пизамина отмечался ряд сдвигов в биохимических показателях, связанных с обменом ПК – это резкое выделение свободной ПК с мочой, снижение общего уровня витамина в печени и почках, снижение активности КоА и его предшественников в печени, активности альфа-кетоглутаратдегидрогеназы в почках и миокарде[7].

Нельзя не отметить, что снижение содержания связанной активной и увеличение свободной ПК обнаружено нами и в проростках гороха, у которых во втором междоузлии (эпикотиль), имеющего самый ограниченный линейный рост максимально накапливается пизамин, тогда как в третьем междоузлии и выше, имеющих интенсивный линейный рост, содержание пизамина низкое, и увеличено количество активной связанной ПК [20]. Это указывает на аналогичное действие пизамина как антивитамина ПК в растительном и животном организмах.

Антивитамины обнаружены и в животных организмах. Специалисты обратили внимание, что включение в рацион лисиц сырого карпа вызывает у животных развитие авитаминоза тиамина (B_1). Позже было установлено, что в тканях сырого карпа содержится фермент тиаминаза, расщепляющий тиамин до неактивного соединения. Это явление было обнаружено и не только у пресноводных рыб. Так обследуя жителей Таиланда, врачи выявили у многих дефицит тиамина. Исследования показали, что виновницей в недостатке тиамина – та же тиаминаза. Она содержится в рыбе, которую население в больших количествах использует в питании в сыром виде. Но в небольших количествах тиаминаза содержится и в рисе, шпинате, картофеле, вишне, чайном листе. Но антивитаминное действие фермента тиаминазы при варке или жарке рыбы полностью теряет активность.

Поэтому после тепловой обработки эти продукты лишены антивитаминного действия и витамин полностью сохраняет биологическую активность[1].

В белке сырых яиц кур, гусей, уток, рептилий широко распространен гликопротеид авидин, который является природным антивитамином витамина биотина. Биотин (витамин Н) является коферментом для ряда важнейших ферментов карбоксилаз и транскарбоксилаз. Авидин является универсальным ингибитором биотина. Он способен связывать 4 молекулы биотина, образуя прочный нерастворимый комплекс в кишечнике, нарушая его усвоение организмом, исключая полностью из обмена веществ, вызывая авитаминоз биотина с четкими симптомами биотиновой недостаточности. Миллиграмма авидина достаточно для инактивации 14 мг биотина. Но авидин полностью теряет своё антивитаминное действие в вареных яйцах. Поэтому вареные яйца имеют значительно большую пользу, чем сырые[8].

В связи с этим об антивитаминах, их действии и сохранности важно знать приверженцам преимущества сырой еды перед варенной.

Здесь уместно указать, что полностью сохраняются все витамины в сухофруктах. При высушивании фруктов и ягод антивитамины малоактивны, а витамины полностью сохраняются. В то же время сухофрукты не только сохраняют витамины, но и являются кладовой микроэлементов, особенно калия.

Недавно появились сообщения [34, 35], расширившие список природных растительных антивитаминов. Из семян и листьев Гинкго билобы, из которого получают препараты, которые широко рекомендуются в качестве ноотропного средства, был выделен структурный аналог пиридоксина (витамин B_6), который был назван авторамигинкготоксин и определен как 4'-о-метилпиридоксин. Хотя авторы назвали его токсином, он, скорее всего, относится к классической форме антивитамина, так как имеет структурное сходство с витамином. Оказалось, что употребление гинкготоксина вызывает эпилептические судороги и другие нервные симптомы, нарушение аминокислотного метаболизма, а в лабораторных опытах смерть морских свинок.

Этот природный структурный аналог пиридоксина служит альтернативным субстратом для фермента перидоксалкиназы, такого же, как и в человеческом организме, и конкурентно заменяет витамин, образуя ложный фермент. В опытах in vitro гинкготоксин приводит к сокращению формирования пиридоксаль фосфата, возможно, как и в животном организме in vivo. Интерес к этому антивитамину возникает в том плане, что препараты Гинкго используются в качестве ноотропиков. Аналог пиридоксина 4'-о-метилпиридоксин (гинкготоксин) является антивитамином, который образуется не только в семенах, но и листьях. А так как листья являются источником для получения гинкго лекарств, то антивитамин обнаруживается и в гомеопатических препаратах. Но исследователи утверждают, что концентрация гинкготоксина является “гораздо меньше, чем сумма, необходимая вызвать пагубные последствия”, упомянутые выше, после приема лекарства или пищи, которая используется в Японии [26,34,35].

Кроме специфических антивитаминных факторов нарушения витаминного баланса у человека могут быть и другие причины.

Как ни странно, но сам человек, в зависимости от его вредных привычек и поведения является нередко причиной проявления у него авитаминоза или гиповитаминоза.

Самый главный враг витаминов – это, конечно же, алкоголь и табак (в том числе и пассивное курение). Алкоголь особенно повинен в разрушении витаминов группы В, С и К. Даже алкогольные напитки являются антагонистами тиамина (витамина B_1) и других витаминов группы В [5].

Хорошо известно, что курильщики имеют низкие уровни витамина С. Канадский врач Маккормик проанализировал уровни витамина С в крови у почти 6000 курильщиков – у всех испытуемых были низкие уровни витамина. В течение многих лет цитировали Фредерика Кленнера, доктора медицинских наук, он доказал, что одна выкуренная сигарета может привести к удалению из организма целых тридцати пяти миллиграммов витамина С. Одна сигарета выводит из организма суточную норму витамина С [3].

Хотелось бы отметить еще один антивитамин, о котором многие даже не подозревают и не знают. Чрезмерное употребление чая и кофе, в которых содержащийся кофеин может быть причиной появления недостаточности витаминов группы В и витамина С. Он препятствует их усвоению и подвергает расщеплению, к тому же кофеин разрушается при тепловой обработке [2].

Значение и применение антивитаминов

Практически в любом растительном организме содержатся как витамины, так и антивитамины, которые находятся в определенных взаимоотношениях в протекающих в организме процессах. Витамины в составе специфических ферментов осуществляют активный катализ и направленность биохимических процессов, в которых антивитамины выступают сдерживающим фактором, поддерживая баланс биохимических процессов, своеобразного гомеостаза в протекании жизненных процессов в организме. В таком организме соотношение и взаимодействие витаминов и антивитаминов определяется генетически. С другой стороны антивитамины попадая в другой организм, у которых не заложена устойчивость к действию этих антивитаминов, их действие не контролируется и витамины подвергаются активной антиметаболической атаке, приводящей к нарушению жизнедеятельности такого организма и к болезни недостаточности витамина, а если это патогенный микробный организм, то он прекращает развитие и погибает. В таком случае антивитамины защищают организм от микробной инфекции или вредителя. Известно, что антивитамины предотвращают некоторые заболевания и поэтому используются в качестве лечебных препаратов и вероятно будут служить основой для создания новых лекарственных средств.

Вместе с тем антивитамины могут быть использованы для полного и глубокого экспериментального изучения физиологического действия витаминов. Здесь используется тот факт, что структурные аналоги витаминов, имеющие структурное сходство с витамином и не обладающие витаминной активностью, образуют ложные ферменты, которые не могут осуществлять необходимые реакции, что приводит к нарушению или прекращению метаболических процессов, по которым можно судить о функциях витамина в метаболизме или физиологических процессах.

Практическое применение антивитаминных препаратов началось с применения химических аналогов, которые нашли широкое применение в качестве фармакологических препаратов не только при лечении инфекционных болезней, но и для обеспечения сбалансированности или коррекции обмена веществ [10. 11. 12].

С этой точки зрения, антивитамины оказались во многих случаях полезными в фармакологии. К примеру, витамин К способствует повышению свертываемости крови, а его антагонист дикумарин при некоторых заболеваниях применяется для её снижения [6]. Природный аналог витамина пантотеновой кислоты гомопантотеновая кислота (пантогам), образуемая в мозге человека и животных не обладает витаминным действием, но нашла широкое применение в качестве терапевтического психотропного препарата при лечении психических нарушений, обладает умеренным успокаивающим действием и способна оказывать противосудорожное действие [15]. Изменения в структуре витаминов лежат в основе терапевтического действия универсальных антивитаминов, какими являются эффективные противотуберкулезные средства изониазид и фтивазид. Они нарушают в микобактериях обменные процессы не только витамина B_1, но и B_2 ,B_3 и PP, благодаря чему задерживают их рост и размножение. Аналогичный механизм, очевидно, определяет и действие некоторых противомалярийных препаратов — акрихина и хинина, являющихся антагонистами рибофлавина (витамина B_2) [2]. Сульфаниламидные препараты антагонисты витамина парааминобензойной кислоты, необходимой для размножения и роста бактериальных патогенных организмов нашли, широкое применение в качестве антибактериальных и противоопухолевых препаратов, подавляющих синтез белка и нуклеиновых кислот, при лечении ангины, пневмонии, острых кишечных инфекций и др. [24].

Химики синтезируют многие аналоги витаминов, но они, к сожалению, редко проявляют эффективную фармабиологическую активность.

Кроме того, есть факты практического применения как синтетических так и природных антивитаминнных препаратов не только в терапевтических целях, но и при защите сельскохозяйственных растений от болезней и вредителей.

Так к примеру авидин, гликопротеин, содержащийся в сыром белке яиц пернатых, связывающий витамин биотин в прочный комплекс, исключает его из обмена веществ, оказался эффективным инсектицидом в отношении пяти разновидностей жесткокрылых жуков и двух чешуекрылых вредителей зерна и муки при хранении [31].Это жесткокрылые жуки Tribolium castaneum, T. confusum, Oryzaphilus surinamentis, Sitophilus oryzae, Rhyzopertha dominica и чешуекрылые кукурузный мотылек Ostrinia nubilalis и некоторые другие, у которых при содержании авидина в массе продукта в пределах от 0,001 до 0,1%, в зависимости от вида насекомого, задерживался рост и наступала смертность всех семи разновидностей. Добавление биотина предотвращало подавление роста и гибель вредителей. Стрептовидин также показал подобный инсектицидный эффект на рост и жизнедеятельность в отношении T. castaneum и O. nubitlalui. Это подтверждает, что попадание авидина и стрептовидина с пищей в насекомые вызывает у них дефицит биотина и приводит к подавлению роста и гибели, что может использоваться для защиты растений от насекомых вредителей.

Было также показано токсическое действие авидина в содержании 100 мг/кг семян кукурузы на вредителя семян кукурузы при хранении. Токсическое действие авидина устранялось добавлением витамина биотина, что указывает на токсичность авидина как антивитамина биотина. В то же время авидин при скармливании совместно с кукурузным зерном в качестве единственного компонента рациона для мышей в течение 21 дня был совершенно не токсичен. Это еще раз подтверждает возможность применения природного антивитамина авидина в качестве биопестицида для защиты от спектра насекомых-вредителей при хранении продуктов питания или кормовых зерновых культур [29].

Оказалось, что и опрыскивание антивитаминными препаратами было эффективным при обработке вегетирующих растений. Опрыскивание 0,1% раствором синтетических антивитаминов окситиамина, пиритиамина и дезоксипиридоксина растений фасоли было достаточным для подавления роста и повреждения личинок мексиканского фасолевого жука. Антивитаминное действие этих антивитаминов доказывается тем, что при добавлении соответствующих витаминов тиамина и пиридоксина в соотношении 1:1 (витамин/антивитамин) эффект антивитаминов устранялся. Другие антивитаминные препараты как сульфаниламид (синтетический аналог парааминобензойной кислоты) и пантоилтаурин (синтетический аналог ПК) оказывали также негативное действие на выживание личинок при 1% концентрации раствора [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пищевых продуктах растительного и животного происхождения содержатся антивитамины, образуемые наряду с витаминами. Попадая с пищей в организм человека или животного, они могут вызывать витаминную недостаточность с признаками авитаминоза или гиповитаминоза. Однако обычно соотношение содержание антивитаминов в продуктах питания сохраняется всегда в пользу витаминов и в здоровом организме действие антивитаминов практически не проявляется, но действие антивитаминов обычно проявляется при нарушении усвоения витаминов.

Антивитамины различаются по химической природе, характеру и механизму инактивации витаминов. Различают специфические и неспецифические антивитамины. Специфические антивитамины это вещества структурно схожие с витаминами и вступают с витамином в конкурентные отношения за ферментный белок, с которым образует ложный фермент не способный осуществлять специфическую для нормального фермента

каталитическую реакцию, подавляя ход метаболических процессов. Их действие легко устраняется добавлением соответствующего витамина.

Неспецифические антивитамины имеют различную химическую природу и характер антивитаминного действия. Это окислительные ферменты (оксидазы), окисляющие и разрушающие витамины, а также белки, связывающие витамины в нерастворимые комплексы, секвестрируя их из метаболических процессов. Их действие в пище устраняется термической обработкой продуктов, а действие витаминов сохраняется.

Обычно специфические антивитамины в животном организме вызывают полифункциональные нарушения, блокируя целый ряд ферментов. Это связано с тем, что один и тот же витамин, в качестве кофермента соединяясь с различными белками (апоферментами), образует различные специфические ферменты, катализирующие различные реакции, а поэтому один и тот же антивитамин, конкурируя с этим витамином, может образовывать ряд ложных ферментов, нарушая широкий спектр метаболических процессов.

Экспериментально выявлен различный характер биологического действия природных антивитаминов как растительного, так и животного организмов, в котором они естественно образуются и выполняют регуляторную функцию. После выделения in vitro или попадая в другой организм, они проявляют нерегулируемое высокое антиметаболитное действие, глубоко нарушая обмен веществ, нередко вызывая летальный эффект, но которое может быть устранено добавлением антагонизируемого витамина.

Образование антивитаминов и антивитаминных факторов имеет общебиологическое значение и обнаружено практически для всех витаминов, как в растительных, так и животных организмах, изучение его имеет важное теоретическое и практическое значение.

У человека авитаминозы и гиповитаминозы могут возникать не только от пищевых антивитаминов, но и в зависимости от его образа жизни и вредных привычек. Главные враги витаминов при этом – злоупотребление алкоголем и табакокурением. Алкоголь и алкогольные напитки являются антагонистами витаминов группы В, С, К, а у курильщиков наблюдается резкое снижение содержание витамина С. Одна сигарета выводит из организма суточную дозу витамина С.

В то же время антивитамины как природные, так и синтетические нашли широкое применение в фармакологии, регуляции метаболического гомеостаза, в защите с.-х. растений от вредителей.

Литература

1.Абакумов В.М. Антивитамины. http:/wwwhameleon.su2008.042_16_med.shtml.

2.Абакумов В.М. Витамины и антивитамины. Childrenneurologyinfo.com.text–buldingblok5.php

3.Антагонисты витаминов - антивитамины. http://medportal.org/interesting/antagonisty-vitaminov-antivitaminy.html.

4.Антивитамины. Cozyhomestead.ru>Rastenia_110309.html

5.Балин Денис. Топ фактор об «антивитаминах» Denis-balinlicjornal.com>1459107.html

6.Кабаева Е.В. Бокарев И.Н.Оральные антикоагулянты - антивитамины К. Более полувека в медицине. «РМЖ» №1 от 04.01.1999. стр. 4

7.Майсяёнак А.Г., Смашэўскі М.Д., Андрасюк Г.А., Будзько Т.М.. Грыневич У.П., Антывітамінныя ўласцівасціпірзвміну (прыроднага фактару з пасяўнога гароху) у адноінах да пантатэнавай кіслаты ў белых пацюкоў.// Весціакадеміінавук БССР.Серыя Біялагичныхнавук. – 1975. – №3. – С. 69-72.

8.Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. и др. Пищевая химия. Под ред. А,П. Нечаева. Издание 3 е. Испр.-СПб. ГИОРД. 2004. 640 с

9.Осторожно: Антивитамины! http4/www/bigmir.net. Осторожно; антивитамины! IVONA.

10.Островский Ю. М., Мойсеенок А.Г., Смашевский Н.Д., Пузач С.С. Природные антивитаминные факторы // Тез.симп. докл. 3-го Всесоюзного биохимического съезда (Рига, октябрь 1974 г.) Рига: Знание, 1974. С. 252-253

11.Островский Ю.М. Аниивитамины, пути и перспективы использования. / Тез. Докл. 7-го Гродненского симпозиума.(28-29 сентября 1983 г)– Гродно, 1983. С.37-38

12.Островский Ю.М. Антивитамины в экспериментальной и лечебной практике. Минск. Наук и техника. 1973. –176 с.

13.Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаметальные исследования/ под ред. докт. хим.наук В.М. Копелевича / сборник научных статей. – М. «Триада –фарм», 2009, – 188 с.

14.Ребров В,Г., Громов О.А. Витамины и микроэлементы.М.: АЛЕВ-В, 2005. 170 с.

15.Смашевский Н.Д. Пизамин – антивитамин пантотеновой кислоты из Pisumsativum и его действие на дрожжи Saccharomyces cerevisiae // В сб. Вопросы ботаники и физиологии растений. Хабаровский пединститут, 1965.– с.3-16

16.Смашевсий Н.Д. Синтез и динамика пизамина в растении гороха // В сб. Вопросы ботаники и физиологии растений. Хабаровский пед. институт,1965.– с.17-26.

17.Смашевский Н.Д. Действие пизамина на дрожжевые организмы, синтезирующие и не синтезирующие пантотеновую кислоту// Биологические науки. 1970. №12.– с. 87-91.

18.Смашевский Н,Д., Копелевич В.М., Гунар В.И. Антивитаминное действие D-гомо-пантотеновой кислоты на высшие растения./ Физиология растения. 1986, т.33, вып.6ю С. 1138-1143

19.Смашевский Н.Д. Дифференцированность и ритмичность роста корень/стебель и междоузлий проростков гороха в связи с содержанием в них олигосахарида пизамина антивитамина пантотеновой кислоты.// Южно-Российский вестник Геология, география и глобальная энергетика. 2006. №9 (22).с.115-123.

20.Смашевский Н.Д., Слышенков В.С. Влияние эндогенного пизамина на содержание свободной и связанной пантотеновой кислоты, характер и интенсивность роста междоузлий проростков гороха.// Вестник Московского областного университета. – 2006. – №3. – С. 48-56.

21.Смашевский Н.Д. Антивитамин пантотеновой кислоты (пизамин) в высшем растении (биологическая роль и механизм действия): монография.– Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2008. Стр.110-118.

22.Смашевский Н.Д., Гупанец Д.В., Ионова Л.П., Канунникова Н.П., Мойсеенок А.Г. Стереоспецифичность в биологической активности гомо-пантотеновой кислоты.// В сбор.науч. статей Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаметальные исследования/ под ред. докт. хим.наук В.М. Копелевича / – М. «Триада –фарм», 2009, – С. 181-186.

23.Смашевский Н.Д., Хмельницкая Ф.Ф.. Влияние пизамина, природного антивитамина пантотеновой кислоты, на рост изолированных гипокотилей разных культур// Материалы Международной конференции с элементами научной школы для молодежи « Экокультура и фитобиотехнологии улучшения качества жизни на Каспии, 7-10 декабря 2010 г. Астрахань, Издат. Дом «Астраханский университет, 2010 г. С.205-208.

24.Сульфаниламидные препараты.medical-enc.ru>17sulfanilamid-preparaty.shtml

25.Хомич Т.И., Мойсеенок А.Г., Шейбах В.М., Шатаненок Р.В., Савчиц А.В., Крылова Т.П., Смашевский Н.Д. и др. Характеристика показателей связанных с обеспеченностью организма животных пантотеновой кислотой при парентеральном введении антиметаболитов витамина В3//, Химия , биологические функции и применение пантотеновой кислоты: мат-лы 4-го Гродненского симп. – Минск: Наука и техника 1977.– С . 162-165.

26.Ansgar Arenz, Matthias Klein, KatrinFiehe, Julia Groß, Christel Drewke, Thomas Hemscheidt, EckhardLeistner. Occurrence of Neurotoxic 4'-O-Methylpyridoxine in Ginkgo biloba Leaves, Ginkgo Medications and Japanese Ginkgo Food.Planta Med. 1996. Dec ;62 (6):548-551

27.Campbell HA, Smith WK, Roberts WL, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. The bioassay of the hemorrhagic concentrates by following the prothrombin level in the plasma of rabbit blood. – J. Biol.Chem, 1941;138:1.

28.David A. Bander. Antivitamins. A Dictionary of Food and Nutrition, 2005. Encyclopeia. Com. 7 jul.2009<http://wwwenciclopedia.com .

29.Kramer Karl J., Morgan Tomas D., Throne James E., Dowell Tloyd E., Bailey Micheley., Howard A. Transgenic avidin is to storage insect pasts// Nature Biotechnology. 2000. v.18. c. 670-674)

30.Liener T.E. Implications of antinutritional components in Soyben Foots/ Critical Revviews in Food Science and Nutrition. 1994. 34 (1).– С. 31-37.

31.Morgan T.D., Oppert B., Czapla T.H., Kramer K.J. Avidin and Streptavidin as insecticidal and growth ingibitingdiatary proteins.//Experimentales et Aplicata. 1993. v.19. №2, с. 97-108)

32.Roderick LM. The pathology of sweet clover disease in cattle. Journal of the American Veterinary Medical Association.1929; 74: 314.

33.Shmuel Cothilf., Waites Robert E Ingibition of growth increased mortality of Mexican beea beetle larvaefet with thiamine and pyridoxine antagonists and rever-sel of effect with vitamin sappleentation // Entomologia Experimentalis of Applicata. 1968. V. 11. №3. С.261-268.

34.Wada K. An antivitamin B_6 4′-methoxyperidoxine from the seeds of Ginkgo biloba L. *Chem. Pharm. Bull. 1985. v.33/ с. 3555-3557.*

35.Wada K. Food poisoning by Ginkgo Seeds. The Role of 4-o-methylpyridoxine.Ginkgo biloba L. 2000.с.453-465.)

ВЛИЯНИЕ ТРАНС-ЖИРОВ НА УРОВЕНЬ УСВОЕНИЯ ВИТАМИНА D

Садртдинов Т. А., Низамов Э. И., Габдрахимова И. В., Хидиятов Н. Р.

Научный руководитель: к.м.н. профессор Еникеев Дамир Ахметович
Кафедра патологическая физиология
Башкирский Государственный Медицинский Университет

Контактная информация: Садртдинов Тимур Аликович — студент 4 курса лечебного факультета E-mail: sdtimur7@gamil.com

Ключевые слова: витамин D,гормон 25(OH)D, транс-жиры.

Актуальность: на сегодняшний день люди страдают недостатком витамина D, это связанно как с неправильном питанием, так и с факторами, мешающими их усвоению и выработке. Недостаток витамина D, вызывает ряд серьезных нарушений, такие как нарушение иммунитета, нарушение работы почек, нарушение функционирования щитовидной железы[2]. Мало того что люди недополучают витамин D, такие в рационе среднестатистического человека присутствует большое количество транс-жиров[3]. И на сегодняшний день не известно, влияет ли употребление транс-жиров на уровень витамина D.

Цель исследования: изучить влияет ли употребление транс-жиров на изменение уровня витамина D.

Материалы и методы: были обследованы 23 пациента, в возрасте от 42 до 45 лет, которых разделили на две группы[1]. В первой группе количеством 13 человек были те, в пищевом анамнезе которых был излишнее употребление транс-жиров ежедневно, с превышением суточной нормы минимум в два раза. Во второй группе контроля были люди у которых пищевой анамнез не был отягощён транс-жирами[3]. Усвоение уровня витамина D, оценивали по изменению уровня гормона 25(OH)D в крови, помощью автоматического анализатора Immunoassay с полосками. Обе группы продолжали следовать своему рациону, но с добавлением витамина D, лечебной дозы. Эксперимент длился 35 дней, забор крови осуществляли раз в неделю натощак. Статистическую обработку данных проводили в программе «STATISTICA 10.0». Для оценки достоверности различий использовали U-критерий Манна-Уитни».

Результаты: были обследованы 23 пациента, в возрасте от 42 до 45 лет, которых разделили на две группы. В первой группе количеством 13 человек были те, в пищевом анамнезе которых

был излишнее употребление транс-жиров ежедневно, с превышением суточной нормы минимум в два раза. Во второй группе контроля были люди у которых пищевой анамнез не был отягощён транс-жирами. Усвоение уровня витамина D, оценивали по изменению уровня гормона 25(OH)D в крови, помощью автоматического анализатора Immunoassay с полосками. Обе группы продолжали следовать своему рациону, но с добавлением витамина D, лечебной дозы. Эксперимент длился 35 дней, забор крови осуществляли раз в неделю натощак. Статистическую обработку данных проводили в программе «STATISTICA 10.0». Для оценки достоверности различий использовали U-критерий Манна-Уитни».

Выводы: употребление в пищу излишнего количества транс-жиров, снижает уровень усвоения витамина D. Снижение уровня гормона 25(OH)D происходит до определенного пика, дальше, скорее всего, включаются компенсаторные механизмы[1].

Литература

1. Витебская А. В., Смирнова Г. Е., Ильин А. В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. Остеопороз и остеопатии. 2010; 2: 4–9.
2. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы // — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 960 с.
3. С. Н. Кулакова,Е. В. Викторова, М. М. Левачев. Трансизомеры жирных кислот в пищевых продуктах. Масла и жиры № 3 / 2 0 0 8.