

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 нейнфекционных

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 гипертензию 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 А, D, E, С, группы В, 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 В», «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 А и Е составила около 50%, недостаток витаминов В₁ и В₂ имели около 35%, витамина С – 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 B₂ – у 40%, B₁₂ – у 30%, А и Е – 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 B₁ увеличивалась с 28% в осенний период до 67% в весенний период, доля лиц с дефицитом витамина С – 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 В 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, профилакти-

ческого 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 С, 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 (С-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, К, С, группы В и криптоксантина), за исключением витаминов А (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 B₆ и B₁₂ [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 Е, А, С), 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 потребления 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 нарушения слуха, а также замедляют прогрессирование таких нарушений [32]. Недавний систематический обзор показал, что дополнительный прием витамина B₁₂ 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 рандомизированных 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, В₁, В₂, В₆, В₁₂, 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 (В₁, В₂, В₆), показало, что произошло значительное снижение количества обследованных с недостатком витаминов А, Е, С, но увеличение доли лиц с дефицитом витамина В₁ [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, В₁, В₂, В₆, 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, В₁, В₂, В₆, 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, Са, 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 минераль- ных веществ A complete set of vitamins and a combina- tion 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 ↑, homo- cysteine ↓, peroxidase activity ↑, antioxidant capacity of blood serum ↑ [14]
8 витаминов (А, D, В ₁ , В ₂ , В ₆ , В 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 (А, С, В ₁ , В ₂ , В ₆ , ниацин) VMS* containing 6 vitamins (A, C, B ₁ , B ₂ , B ₆ , niacin)	100%	4 мес / 4 months	Недостаток витаминов А ↓, Е ↓, В ₁ ↑ Lack of vitamins A ↓, E ↓, B ₁ ↑ [9]
ВМК** / VMS**	100%	Регулярно / Regularly	Состояние здоровья ↑, настроение ↑, координированность ↑, согласо- ванность действий State of health ↑, mood ↑, coordina- tion ↑, coherence of actions [41]
ВМК***, содержащий 6 витаминов (А, С, В ₁ , В ₂ , В 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 адап- тации ↑, военно-профессиональная работоспособность ↑ Indicators of functional adaptation ↑, military professional performance ↑ [42]
7 витаминов (D, В ₁ , В ₂ , В ₆ , фолиевая кислота, Е, С), Са, 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 С – 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 ME)	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 микро-

нутриентной 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 энергозатрат [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 соотно-

шении 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

- 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>
- Симоненко В.Б., Спасский А.А., Михайлов А.А., Овчинников Ю.В., Пашенко 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., Аскарлова Н. Гиповитаминозы у военнослужащих // *Общество и инновации*. 2021. Т. 2, № 3/С. 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. Поголицына 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., Дарына 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. 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., Кайстрия И.В. Дефицит витамина D у больных депрессивными расстройствами у молодых лиц Санкт-Петербурга // *Остеопороз и остеопатия*. 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. Nazarinassab 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 Psichiatria*. 2017. Vol. 58, N 3. P. 156–161. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0391-1772.17.01934-3>
30. Yosae 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. Yosae 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 mineral 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/nu1092232>
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 pro-tein 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., Батурич 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., Glud L.L., Simonetti R.G., Glud 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., Chodnekhar S.Y., Mohan S., Savchenko E., et al. War psychiatry: identifying and managing the neuro-psychiatric 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://pharmateka.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 military 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/nul1010085>
6. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Pavlovich S.V., Klimov V.A., Lado-do O.B. The abilities of vitamin and mineral supplements during the COVID-19 pandemic. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 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 officers under 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 bezopasnosti v chrezvychnykh 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-Pail-lard 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 bio-availability 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/nul12010228>
16. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez L.J. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients.* 2021; 13: 463. DOI: <https://doi.org/10.3390/nul13020463>
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., Aillsopp 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 psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. 2009; 109 (11): 107–11. (in Russian)
20. Otocka-Kmieciak 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. Nazarinassab 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 Psichiatria*. 2017; 58 (3): 156–61. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0391-1772.17.01934-3>
30. Yosae 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. Yosae 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. Paranje M.D., Chin A.C., Paranje 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.L., 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., Bytyci 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., Gaparov 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

¹ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

²ГОУ 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. Nikitina¹, T.L. Karonova², E.N. Grineva¹

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

Однако на основании биологических эффектов (ферментопосредованный 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 Д₂) 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 Д₃) 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 Д₃ 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 ферментопосредованном гидроксировании с образованием конечного, наиболее активного гормона кальцитриола (1,25(ОН)₂Д₃) и менее активной формы 24,25(ОН)₂Д₃. Первый этап гидроксирования происходит в печени и зависит от количества исходного субстрата, контролируется ферментом 25-гидроксилазой и завершается образованием промежуточной формы 25(ОН)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(ОН)Д депонируется в жировой и мышечной ткани, в основном же транспортируется кровотоком в почки на второй этап гидроксирования. Наличие ожирения может приводить к увеличению объема депо витамина Д и уменьшать концентрацию циркулирующего кальцидиола в крови.

Второй этап гидроксирования 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(ОН)₂Д₃ в водорастворимую биологически неактивную кальцитроевую кислоту, экскретируемую с желчью [4, 7].

Образование кальцитриола регулируется комплексом эндогенных и экзогенных факторов. Основным стимулятором синтеза 1,25(ОН)₂Д₃ в почках является паратгормон (ПТГ), на уровень которого в плазме крови по принципу «обратной связи» влияет как концентрация самого 1,25(ОН)₂Д₃, 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(ОН)₂Д₃ 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-(ОН)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 Пуркинью головного мозга, не имеют рецепторов к витамину Д [8]. При снижении активности VDR, что нередко обусловлено генетическими факторами, нарушаются пострецепторные эффекты 1,25(ОН)₂Д₃, 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 D 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 D и его диагностика

Дефицит витамина D может возникнуть вследствие нарушения поступления, метаболизма либо действия этого гормона. Распространенность витамин D-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 D. Была установлена высокая распространенность витамин D-дефицитных состояний. Так, результаты, представленные NHANES (2002–2006), свидетельствуют, что в США нормальную обеспеченность витамином D имели лишь 29 % мужчин и 17 % женщин обследованной популяции. Были выделены группы больных, в которых дефицит витамина D встречался наиболее часто. К ним относились жители северных широт, лица пожилого возраста и дети, беременные, представители темнокожих этнических групп. Выявлено, что на концентрацию витамина D 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 D [1, 5].

Для оценки статуса витамина D используется определение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидиола) в крови, который отражает общий пул витамина D (экзогенно поступившего и эндогенно образованного) и имеет, в отличие от $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, довольно длинный период полураспада (15 дней). Все это позволяет рекомендовать его определение в качестве маркера статуса витамина D. Уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не может быть использован для оценки статуса витамина D, так как имеет короткий период полураспада (несколько часов), а также «жесткий» контроль со стороны системы «паратгормон-кальций-фосфор». Данные особенности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обуславливают снижение концентрации этого гормона только при значительно выраженном дефиците витамина D [2, 4]. В последние годы в качестве критерия достаточного обеспечения витамина D многими исследователями принято считать уровень $25(\text{OH})\text{D} \geq 30$ нг/мл (75 нмоль/л). Значения от 21 до 29 нг/мл (52–72 нмоль/л) предлагается расценивать как недостаток витамина D, а значения ниже 20 нг/

мл (50 нмоль/л) считать его дефицитом [8, 20]. Однако возможность и необходимость поддержания такого высокого уровня витамина D до сих пор остается предметом дискуссии [12, 14].

Влияние дефицита витамина D на состояние здоровья

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

Роль дефицита витамина D 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 D в дозе не менее 800 МЕ в сутки [23, 27–28]. Есть сведения, что прием витамина D 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 D, так как до настоящего времени отсутствует стандартизованная 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 D в сыворотке крови. Объяснением этому может служить регуляция пролиферации и дифференцировки не только в нормально функционирующих, но и в раковых клетках, которую осуществляет витамин D. Однако следует отметить, что результаты исследований, направленных на установление роли витамина D 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 (ANCRQ) было установлено лишь небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований, представивших доказательства связи дефицита витамина D с онкологической смертностью и редукции последней при дополнительном приеме препаратов витамина D в суточной дозе более 1000 МЕ. При этом такие исследования, как 5-летнее British-Study, 7-летнее Women Health Initiative-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(ОН)Д ниже 15 нг/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(ОН)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 β-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(ОН)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.nist.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 additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative 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 β 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 (SIGN)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. Мусеев, 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 остеопорозом 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 (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇), обнаруженные в естественных источниках – продуктах растительного и животного происхождения, за исключением витамина D₅, полученного синтетическим способом [3, 4].

Однако под термином «витамин D» обычно подразумевают только две молекулы стероидных прогормонов D₂ и D₃. Витамин D₂ метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ 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 D₂ 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 омолоата 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 D₃, или холекальциферол, является малозависящим от поступления извне ближайшего аналога витамина D₂. Холекальциферол образуется в организме позвоночных животных, в том числе амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, в связи с чем играет большую роль в процессах жизнедеятельности человека, чем поступающий в небольших количествах с пищей витамин D₂. В организме витамин D₃ образуется из находящегося в мальпигиевом слое кожи предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина) в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового (УФ) света, реакции фотолиза при температуре тела. Скорость фотосинтеза в организме составляет порядка 15–18 МЕ/см²/ч и подвержена довольно жесткой регуляции. Даже при продолжительном интенсивном УФ-облучении тела человека уровень 25(OH)D₃ 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 гидроксирования, 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)D₃ (кальцидол) [3].

Биотрансформация витамина D представлена на рисунке.

Преращение 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].

Гидроксирование витамина D₃ в печени представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксирования протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D₃ 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 D₃. Полупериод жизни кальцидиола в крови составляет 20–30 сут. Это обусловлено высоким сродством 25(OH)D₃ к ВДСП. Частично транспортная форма 25(OH)D₃ поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования. С помощью транспортных белков 25(OH)D₃ переносится в почки, где гидроксилируется при участии фермента α₁-гидроксилазы с образованием 1,25-дигидроксивитамина D₃ – кальцитриола, или альтернативного метаболита 24,25-дигидроксивитамина D₃. В условиях дефицита кальция и фосфора в организме метаболизм 25(OH)D₃ идет по пути образования 1,25-дигидроксивитамина D₃, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН и D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

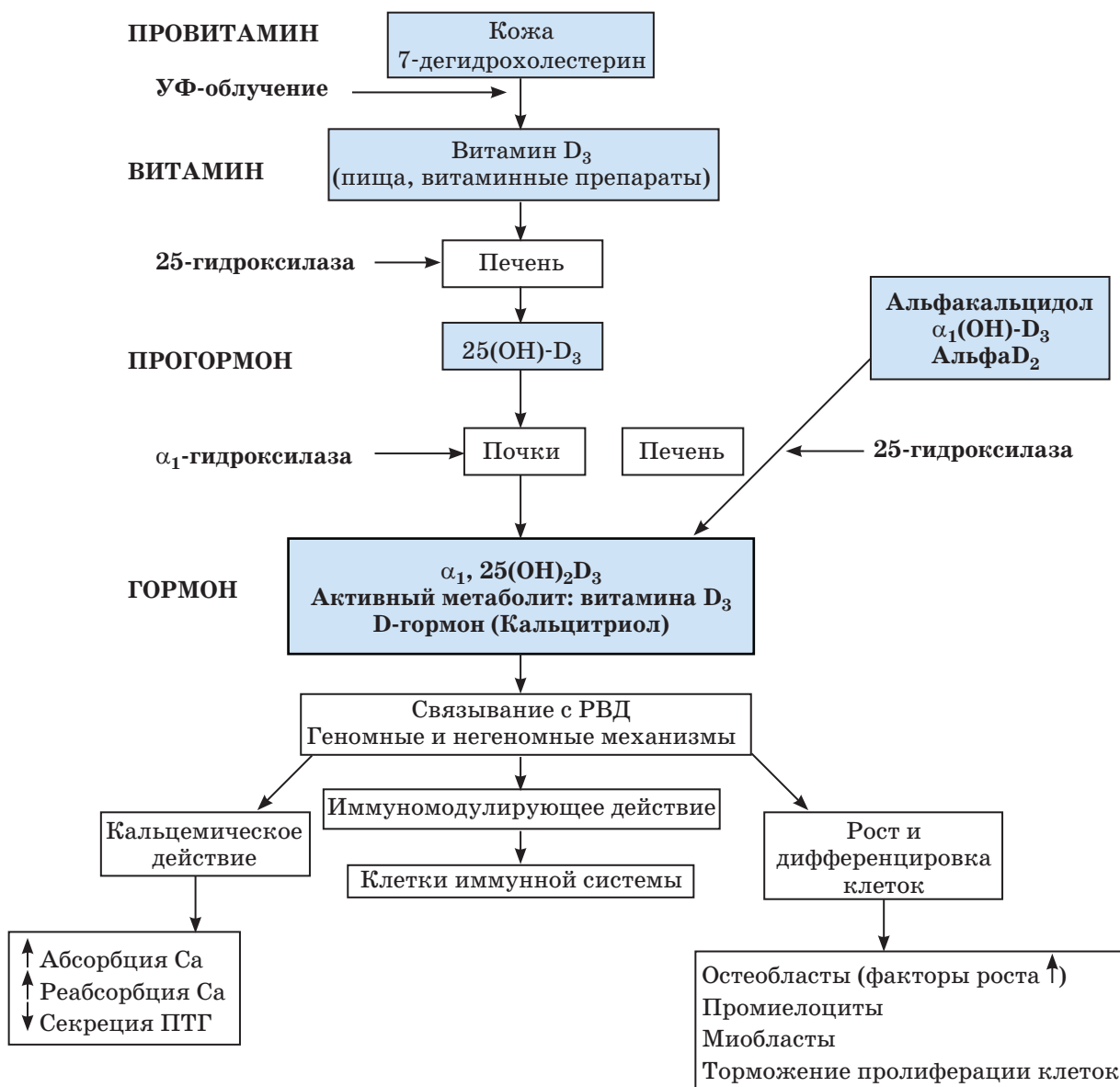


Рисунок. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты*.

*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 $25(\text{OH})\text{D}_3 - 24,25$ -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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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 $\alpha_1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и ряд его синтетических аналогов, глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) и др. На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства. Например, противосудорожные 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 $25(\text{OH})\text{-D}_3$ [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 $\alpha_1,25$ -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-дигидроксивитамина 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-лимфоцитах, макрофагах, на незрелых лимфоцитах 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 провоспалительных 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 витами-

на D в крови достигает минимальных значений. С одной стороны, витамин D обеспечивает организм природными антибиотиками широкого спектра действия – кателицидин 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)-D₃ 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)-D₃. Исследование только биохимических показателей кальций-фосфорного обмена не позволяет адекватно оценить недостаточность витамина D. Определение уровня активного метаболита витамина D-1,25(OH)₂-D₃ не имеет диагностического значения, так как он обладает весьма коротким периодом полувыведения – всего 4 ч, а у 25(OH)-D₃ он составляет 2–3 недели. Кроме того, при дефиците витамина D подъем ПТГ приводит к активации α₁-гидроксилазы, вследствие чего уровень 1,25(OH)₂-D₃ 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)-D₃. Это необходимо учитывать при лабораторном определении уровня 25(OH)-D₃ (тест-система не должна определять неактивную форму) [2, 16, 25].

Последние годы активно обсуждается вопрос о нормативных значениях уровня 25(OH)-D₃ у детей и взрослых.

Тяжелый дефицит витамина D, по мнению ряда исследователей, развивается, когда уровень 25(OH)-D₃ 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)-D₃ не превышает 15 нг/мл. Однако рентгенологически подтвержденный рахит выявляется уже при уровне 25(OH)-D₃ 16–18 нг/мл, а концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) повышается, если уровень 25(OH)-D₃ ниже 20 нг/мл, что делает более обоснованным выбор в качестве нижней границы нормы у детей уровень 25(OH)-D₃, 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)-D₃ ниже 32 нг/мл, для оптимизации абсорбции кальция требуется 34 нг/мл.

В качестве верхней границы нормы принят уровень 25(OH)-D₃, превышающий 100 нг/мл. Снижение этой границы до 80 нг/мл считается недостаточно обоснованным, так как при достижении уровня 25(OH)-D₃ 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)-D₃, превышающим 150 нг/мл [2].

С использованием полученных в многочисленных исследованиях результатов определения 25(OH)-D₃ 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)-D₃ 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)-D₃ – 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)-D₃ ниже 20 нг/мл [3].

В России определение концентрации 25(OH)-D₃ стало доступно относительно недавно. Данные о распространенности недостаточности витамина D недостаточны. В 2009 г. проводилось исследование по определению концентрации 25(OH)-D₃ 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)-D₃ ниже 20 нг/мл расценивался как недостаточность или ДВД, ниже 8 нг/мл – как ДВД. Результатом данного исследования стало выявление недостаточности витамина 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;
- лежащие 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 D₃ – природной прогормональной формы, из которой образуется активный метаболит ($\alpha_1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$). 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 $25(\text{OH})\text{-D}_3$ в сыворотке крови.

Дефицит $25(\text{OH})\text{-D}_3$ 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 гиперпаратиреозидизм), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Уровень $25(\text{OH})\text{-D}_3$ 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 $\alpha_1, 25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 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 D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), например препарат АкваДетрим® (15 000 МЕ в 1 мл), а также структурный аналог витамина D₃ – дигидротахистерол.

Во вторую группу входят активный метаболит витамина D₃ и его аналоги: кальцитриол, альфа-кальцидол 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 D₂ и D₃ 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 остеопоротического процесса – могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при 1-м типе ДВД, обусловлен-

ном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей.

Препараты, содержащие активные метаболиты витамина D₃: α₁, 25(OH)₂-D₃ (МНН – кальцитриол; химически идентичен собственно D-гормону; например Рокальтрол®, Остеотриол®) и его синтетическое α₁-производное – α₁(OH)-D₃ (МНН – альфакальцидол, например Альфа D₃-Тева®, Альфадол-Са®). 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. Вундаус (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 D₃ 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(ОН)-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, Zaslaff 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. Калугев А.В., Еремин К.О., Тухома П. Механизмы нейропротекторного действия витамина D₃. *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., Харитоновна 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 мас-

сы 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 (транселлюлярно) и межклеточно (парацеллюлярно). 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 цитовидной 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 положения 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 вазодилатации сосудов и достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [58]. При этом следует отметить, что прием препаратов кальция в дозах, соответствующих нормам рекомендуемого суточного 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 гиповитаминоз К не бывает, и единственное предназначение витамина К – регулировать образование витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X, протейны С и S), тем самым влияя 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 – К₁ (филлохинон) и К₂ (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 К₂ (6-8 часов). Витамин

К₂ (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 К₂ обладает более мощным эффектом, чем К₁ [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 К₂ имеет большее сродство к этим белкам по сравнению с формой витамина К₁, 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 К₂ 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 К₂, 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 К₁ содержится в зеленых листовых овощах – капусте, салатах, а также в пшенице и других злаках. А вот витамина К₂ в них мало, он синтезируется из витамина К₁ 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 К₁. В результате они тоже перестали синтезировать для нас К₂. 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, гиповитаминозы 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. Древалъ 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. Древалъ 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., Läära 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. Калувев А.В., Еремин К.О., Тухимаа 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'équilibre 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. Adiposity 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-carboxyglutamate-containing 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., Ducey 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-Siong G.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

Харитоновна Наталья Сергеевна, врач эндокринолог медицинского центра «Исида», г. Барнаул.

656049, г. Барнаул, ул. Партизанская, 132.

Тел.: (3852) 622020.

E-mail: xlorab@gmail.com

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 кальциция 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-(ОН)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 X 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

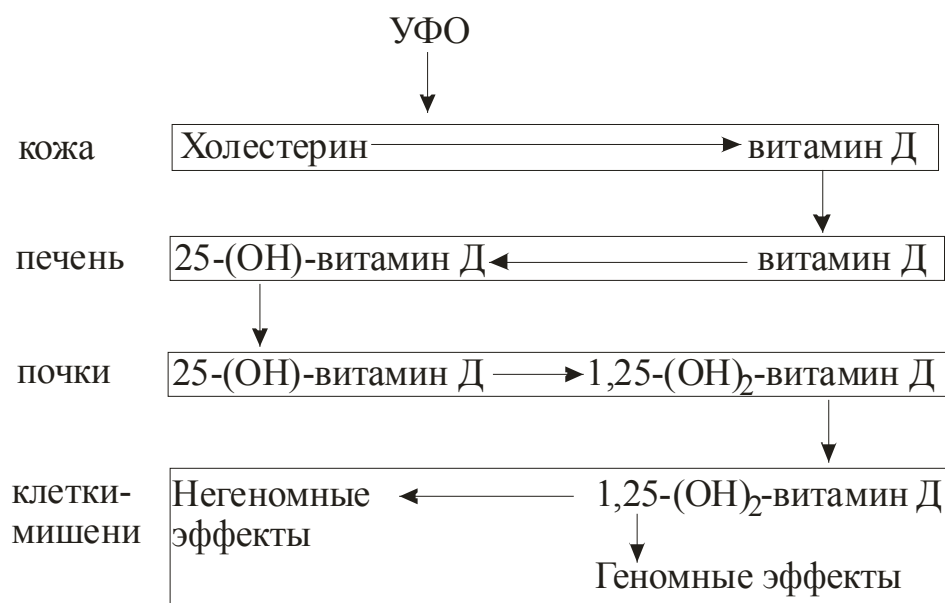


Рис. 1. Метаболизм витамина Д.

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, но-

каутированных 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 активизирует 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 меди 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

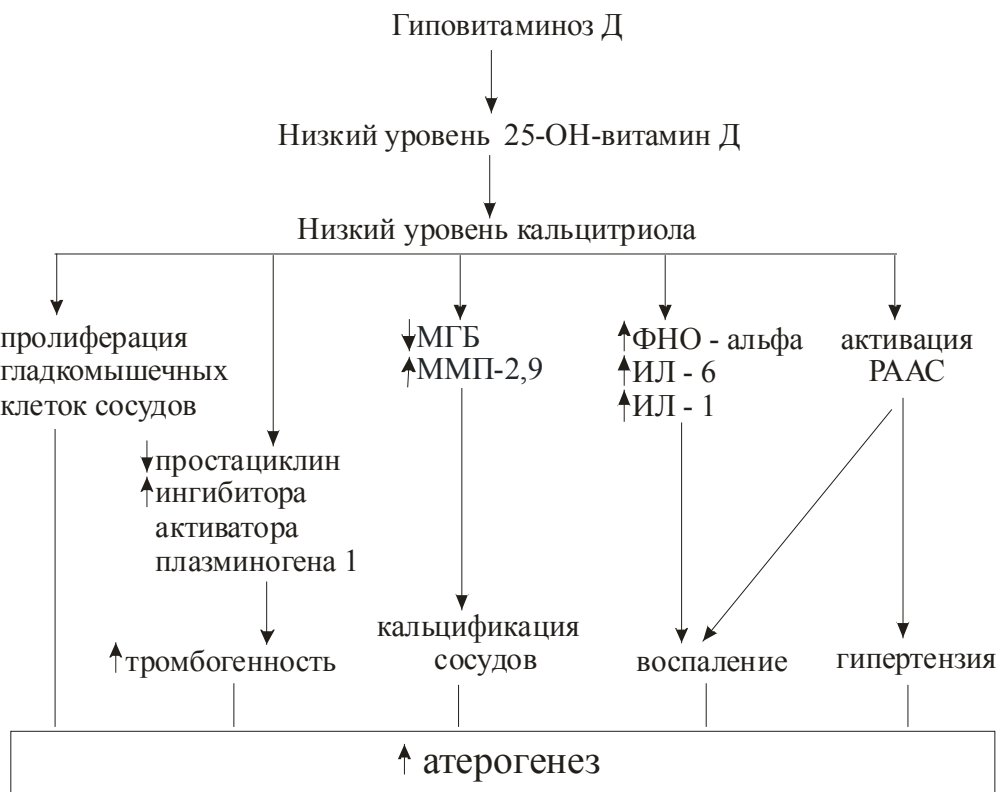


Рис. 2. Роль витамин Д в атерогенезе.

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-

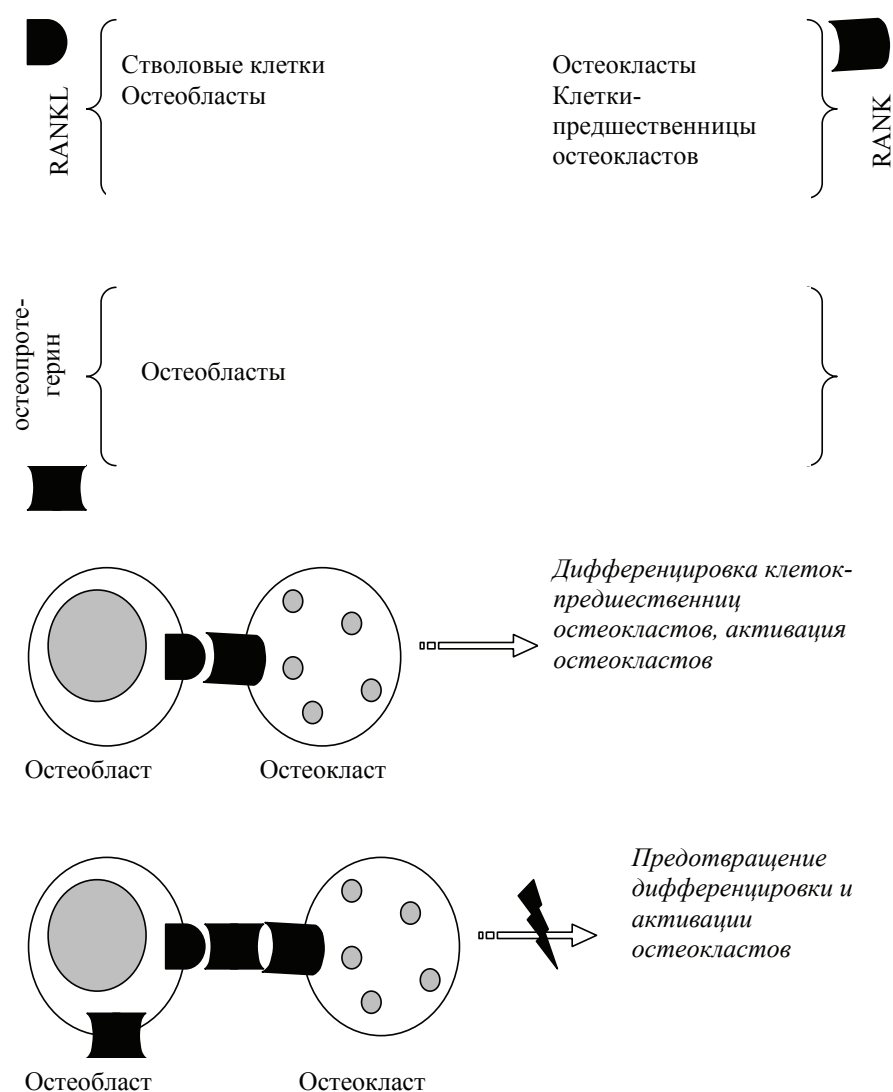


Рис. 3. Система остеопротегерин/лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В.

нистых клеток путем супрессии захвата окисленных ЛПНП [27].

Витамин-Д-связывающий белок в местах повреждения эндотелия может индуцировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [28]. Кальцитриол 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 простаглицина 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 рецеп-

тора 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 снизить 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 мяг-

ких 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-

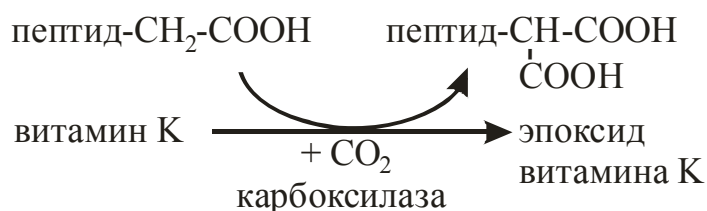


Рис. 4. Функция витамина К.

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 [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2157-2162.
2. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study / S. Ehara [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 3424-3429.
3. Vascular calcification as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis / R. J. Renner [et 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 nutrients / 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. Osteoprotegerin (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. Swales, H. H. Vitamin D and cardiovascular disease risk: emerging evidence / H. H. Swales, 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 supplementation in 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.



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 University

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 А, 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.

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

Витамины — низкомолекулярные органические соединения, которые подразделяются на два класса в зависимости от растворимости: жир- 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 раствориться 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 D 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 должествующих 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 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 \geq 32 нг/мл), особенно зимой у здоровых взрослых и детей в северном полушарии. Некоторые исследователи предположили, что суточная доза витамина D3 от 1 000 до 4000 МЕ/сутки необходима для того, чтобы достичь и поддерживать в сыворотке крови 25OHD концентрации \geq 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 E (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 E возрастает при уменьшении потребления витамина D, ионов цинка, магния, меди и селена. Высокие концентрации витамина E блокируют потребление витамина D. Возможно, это связано с использованием одних и тех же мест для диффузии через мембрану энтероцитов или переносчиков.

Эффективность всасывания витамина E повышается с увеличением количества жира в съедаемой пище [11]. Все липопротеины участвуют в транспорте и тканевом распределении 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 E встречается редко и связана с определенными генетическими дефектами белков-переносчиков α -токоферола и липопротеинов. Дефицит витамина E наблюдается у лиц с жировой мальабсорбцией, при которой ухудшается всасывание пищевых жиров и, следовательно, жирорастворимых витаминов, таких как витамин E. Клинические проявления дефицита витамина E включают мышечную слабость, атаксию и гемолиз [13].

Суточная потребность в витамине E 20 мг (30 МЕ). Назначение взрослым витамина E 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 K участвует в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в полипептидных цепях некоторых белков. Он всасывается в тонкой кишке путем пассивной и активной диффузии. Избыток витаминов A и E блокирует всасывание витамина K, 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 свертывания 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 K в очень небольших количествах, которые быстро истощаются

без его регулярного присутствия в рационе. Незначительно снижаются потребности в витамине К за счет витамина К-эпоксидного цикла, который позволяет многократно использовать витамин для карбоксилирования белка. Кроме того, витамин К, точнее витамин К₂, 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 К₂ 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. Из-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, приобретающая 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 P148M 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 P148M 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 белкосинтетической 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, возникает 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 изменения 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 Маллори и увеличением фрагментов цитокератина. Показатели АЛТ в сыворотке крови переменны, 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 (25ОНD), у 29% пациентов определялись высокие значения МНО, из них у 68% — повышенные плазменные уровни PIVKA-II, которые положительно коррелировали с конъюгированным билирубином, желчными кислотами, аспартатами-нотрансферазой, 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 превышала 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 В₁, 6 мг витамина В₂, 6 мг витамина В₆, 6 мг витамина В₁₂, 6 мг токоферола ацетата, 30 мг никотиамида. 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 25ОНD₃, происходящее в печени. Выявлено, что степень недостаточности 25ОНD₃ 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 25ОНD₃ нормализовался в течение 1 года [48].

Следствием недостаточности витамина D и потребления кальция могут быть метаболические заболевания костей, такие как остеопения и остеопороз, 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 25ОНD 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 25ОНD₃ [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 соавт. показано, что в сыворотке 25ОНD₃ коррелирует с выраженностью печеночной недостаточности и связан с инфекционными осложнениями. Кроме того, очень низкая концентрация в сыворотке крови 25ОНD₃ 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]. 25ОНD₃ 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 25ОНD₃ 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 25ОНD₃ 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, прогрессирующей семейной внутрипеченочный холестаз, синдром Алажиля и др) уровни витаминов А, D, Е и К 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 рассасывающиеся жирорастворимые витамины в стандартной дозе на 3 месяца. Побочных явлений или последствий передозировки не отмечалось. Наблюдалось повышение уровня витаминов А, D, Е 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 атрезией 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 К [62].

Ряд других исследований показывают участие витамина С 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 С 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 С [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 С и распространенностью болезнью желчного пузыря, холецистэктомией у женщин с ишемической болезнью сердца [66]. Результаты другого исследования, проведенного в Германии, демонстрируют: регулярный прием витамина С связан с уменьшением распространенности желчнокаменной болезни. В дополнение к приему витамина С, 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

- Sharma A., Aggarwal S., Sharma V. Bitot's Spots: Look at the Gut. *Int J Prev Med.* 2014 Aug; 5(8):1058–1059.
- Herring WI, 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.
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multi-functional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008;88(1):125–72. doi: 10.1152/physrev.00013.2007.
- 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.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266–81
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood.* 1999, 93(6):1798–808]
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, Yu DY. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(48):6035–43.
- Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multi-functional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008; 88(1):125–72.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nolleaux MC, Guiot Y, Horsmans Y, Leclercq J, 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.
- Yachana Kataria, Ryan J. Deaton, Erika Enk, Ming Jin, Milita Petrauskaitė, 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.
- 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.
- Newsome PN1, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Soden JS, Devereaux MW, Haas JE, et al. Subcutaneous vitamin E ameliorates liver injury in an in vivo model of steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 46:485–495.
- 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.
- Timothy Hardy, Quentin M. Anstee, and Christopher P. Day Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 May; 31(3): 175–183.
- 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. Stropole 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, García 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, Ciaprin 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-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*2013; 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/м²). 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 показатели 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}, ЗАДОРЖНАЯ М.С.², ПЕТРОВА Н.Н.², КАЙСТРЯ И.В.³

¹Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург.

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург.

³ФГБУ 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 встречались 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 суицидальных попыток было выявлено у 16 пациентов (39%) из 41; 5 человек (12%) совершали суицидные попытки неоднократно. В процессе обследования 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 завершённым 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 выражено 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,

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

²Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург

³НГУ 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 находить-

ся 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.

Роль витаминов группы В и магния в поддержании здоровья нервной системы

Е. А. Никитина^{1,2,3}, С. В. Орлова^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нарушения психического и когнитивного здоровья имеют общую биологическую основу – от дисбаланса нейромедиаторов до метаболических дисфункций. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о масштабном распространении этих состояний, особенно после пандемии, когда у значительной части населения возникли стойкие эмоциональные и когнитивные последствия. Важным модулирующим фактором выступает питание: дефицит микронутриентов, в первую очередь витаминов группы В и магния, может запускать патологические каскады, ведущие к нейродегенерации и психическим расстройствам. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что адекватное поступление этих веществ способствует стабилизации настроения, улучшению памяти и защите нейронов. Это делает микронутриентную поддержку перспективным направлением в профилактике как психических, так и нейродегенеративных заболеваний. Особое значение при этом приобретают **активные формы витаминов**, которые обеспечивают более эффективное усвоение и метаболическую активность, особенно у лиц с генетическими полиморфизмами, нарушающими превращение стандартных форм витаминов в их активные коферменты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психическое здоровье, когнитивные функции, витамины группы В, гомоцистеин, нейродегенерация, нейропротекция, магний, холин, инозит, микронутриенты, депрессия, тревожные расстройства.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of B vitamins and magnesium in maintaining a healthy nervous system

E. A. Nikitina^{1,2,3}, S. V. Orlova^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

Disorders of mental and cognitive health share a common biological basis – from neurotransmitter imbalances to metabolic dysfunctions. Contemporary epidemiological data indicate the widespread prevalence of these conditions, particularly in the post-pandemic period, when a considerable portion of the population developed persistent emotional and cognitive sequelae. Nutrition plays a crucial modulating role: deficiencies in micronutrients, especially B vitamins and magnesium, can trigger pathological cascades leading to neurodegeneration and psychiatric disorders. Experimental and clinical studies confirm that adequate intake of these nutrients supports mood stabilization, enhances memory, and protects neurons. This positions micronutrient supplementation as a promising strategy in the prevention of both psychiatric and neurodegenerative diseases. Of particular importance are the active forms of vitamins, which ensure better absorption and immediate metabolic availability, especially in individuals with genetic polymorphisms that impair the conversion of standard vitamin forms into their active coenzyme counterparts.

KEYWORDS: mental health, cognitive functions, B vitamins, homocysteine, neurodegeneration, neuroprotection, magnesium, choline, inositol, micronutrients, depression, anxiety disorders.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The publication was made with the support of the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Актуальность

Тесная связь между психическим и ментальным здоровьем обусловлена общностью механизмов, регулирующих как структуру, так и функцию мозга [1]. Дисбаланс нейромедиаторов, нейровоспаление, оксидативный стресс, гормональные и метаболические нарушения лежат в основе как психических, так и нейродегенеративных заболеваний [2]. В 2021 г. 37 состояний, поражающих нервную систему, были оценены как основная причина потери лет

жизни в результате преждевременной смерти и нетрудоспособности (DALY 443 млн, затрагивающая 43,1 % населения планеты). При этом в период с 1990 по 2021 г. глобальный показатель DALY увеличился на 18,2 % [3]. По данным ВОЗ, от нарушений психического здоровья на данный момент страдает более миллиарда человек [4], в том числе от тревожных расстройств – 359 млн [5] и от депрессии – 332 млн жителей земного шара [6]. Проблемы

с психическим здоровьем обострились и усилились в период пандемии COVID-19. Продольные исследования 2023–2024 гг. показывают, что в странах с низким и средним уровнем дохода у 25–40% пациентов с длительным течением COVID развивается стойкая депрессия или когнитивные нарушения. Психологические последствия пандемии могут выходить за рамки клинически диагностируемых состояний, охватывая подпороговый дистресс, способный ухудшать повседневное функционирование. Бессонница, усталость и эмоциональная лабильность широко распространены и часто сопутствуют более тяжелым расстройствам [7]. Необходимо учитывать, что при обследовании пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) было обнаружено, что наличие психопатологии в репродуктивном возрасте (депрессии, тревоги или посттравматического расстройства) ассоциировано с более ранним дебютом БА [8].

Среди многочисленных факторов, влияющих на структуру и функцию мозга, питание играет одну из основных ролей на всех этапах жизни человека от внутриутробного развития до глубокой старости. Для обеспечения непрерывной интенсивной работы головного мозга расходуется не менее 20% поступающей с пищей энергии [9]. Адекватное функционирование центральной нервной системы напрямую зависит от полноценности питания и содержания в рационе микронутриентов, принимающих участие в синтезе нейромедиаторов, образовании энергии и регуляции микроциркуляции. Недостаточность отдельных микронутриентов будет приводить сначала к снижению адаптационных резервов при действии стрессовых факторов, а в дальнейшем негативно влиять на когнитивные способности и психическое состояние человека [10].

Витамины группы В

Ключевую роль в синтезе нейромедиаторов и функционировании нейронов играют витамины группы В, типичными представителями которых являются витамин В1 (тиамин), витамин В2 (рибофлавин), витамин В3 (ниацин), витамин В5 (пантотеновая кислота), витамин В6 (пиридоксин), витамин В7 (биотин), витамин В9 (фолиевая кислота) и витамин В12 (кобаламин). Некоторые авторы включают в эту группу также инозит, парааминобензойную кислоту и холин [11]. Витамины группы В играют ключевую роль в обмене веществ, выступая в качестве коферментов во множестве биохимических реакций.

Дефицит витаминов группы В, в первую очередь В1, В12 и фолиевой кислоты, лежит в основе дисметаболических энцефалопатий [12], а также снижения настроения, развития тревоги и депрессии [13, 14]. В экспериментальном исследовании на мышах, получавших питание с низким содержанием витаминов В1, В6 и В9 и высокой концентрацией метионина, у грызунов развивались нейродегенеративные изменения и последующая потеря кратковременной памяти [15]. Известно, что гипергомоцистеинемия является одним из основных факторов риска возникновения когнитивных расстройств, а витамины группы В могут влиять на обмен гомоцистеина. Длительное время клинические исследования были сосредоточены на изучении действия 3 витаминов, снижающих

уровень гомоцистеина: фолиевой кислоты, витаминов В6 и В12. При этом в исследованиях использовались высокие, сверхфизиологические, дозы витаминов, которые приводили к снижению концентрации гомоцистеина, но не оказывали однозначно положительного влияния на функцию мозга [16]. При этом потенциальная роль и влияние на функцию мозга оставшихся 5 взаимосвязанных витаминов группы В, также влияющих на обмен гомоцистеина и функцию нейронов, игнорировались [17]. Целью настоящего обзора является рассмотрение роли отдельных витаминов группы В и их комбинации в регуляции состояния структуры и функции головного мозга. Важно учитывать, что низкое содержание в организме витаминов группы В, в первую очередь В2, распространено в Российской Федерации значительно шире, чем дефицит витаминов-антиоксидантов [18].

Витамин В1 принимает участие в обмене углеводов и жирных кислот, синтезе миелина и нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин, серотонин [19]. Недостаток тиамин ассоциирован с нейровоспалением, оксидативным стрессом и прогрессирующей нейродегенерацией, в результате которых развиваются различные варианты поражения нервной системы (бери-бери, энцефалопатия Вернике). Предполагают также, что дефицит В1 и обусловленное им нарушение энергообеспечения клеток вносят вклад в развитие БА [20] и хореи Гентингтона [21]. Дефицит тиамин у экспериментальных животных приводил к множественным изменениям, подобным изменениям при БА, включая снижение утилизации глюкозы мозгом, усиление воспаления, потерю нейронов, снижение синтеза ацетилхолина, увеличение продукции β -амилоида и усиленное образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. У пациентов с БА концентрация тиаминдифосфата крови была на 27,8% ниже, чем в контрольной группе (85,0 против 117,7 нмоль/л, $p < 0,001$) [22]. Дефицит тиамин также связан с изменением настроения, тревогой и симптомами депрессии [10, 23].

Дефицит витамина В1 может возникать в результате неправильного питания, нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте (например, после бариатрической операции), повышения потребности или избыточного выведения. В группе риска находятся лица, больные сахарным диабетом, принимающие диуретики, а также регулярно употребляющие алкоголь [24].

В экспериментальных животных моделях было показано, что добавление тиамин или бенфотиамин (синтетического предшественника тиамин) способно замедлить снижение когнитивных функций при БА. В настоящее время в клинических исследованиях изучается действие разных форм витамина В1 при когнитивных нарушениях. Учитывая роль тиамин в метаболизме нейронов, регуляции воспаления и оксидативного стресса, предполагают, что назначение тиамин наиболее эффективно на этапе профилактики, когда он может предотвратить формирование патогенетических изменений, лежащих в основе развития БА [25]. Физиологическая потребность в витамине В1 у взрослых людей составляет 1,5 мг, верхний допустимый суточный уровень потребления в составе

БАД к пище, не представляющий опасности развития неблагоприятных реакций практически у всех лиц в популяции, составляет 5 мг [26]. Для лечения нейропатий и при выводе из алкогольного запоя применяются более высокие дозировки тиамина (10–100 мг) [11]. *Дополнительный прием витамина В1 способствовал улучшению настроения, уменьшал ощущение стресса и положительно влиял на сон у пациентов [27]. Необходимо учитывать, что для образования активной формы тиаминарибофосфата из свободного тиамина необходим магний.*

Витамин В2 является предшественником коферментов флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавиномононуклеотида (ФМН, рибофлавин-5-фосфат), которые действуют как переносчики электронов в ряде окислительно-восстановительных реакций, участвующих в образовании энергии, антиоксидантной защите клеток и множестве метаболических процессов. Рибофлавин играет важную роль в обмене железа и витаминов группы В (В3, В6, В9 и В12), в том числе тех, которые регулируют концентрацию гомоцистеина. ФАД является коферментом метилентетрагидрофолатредуктазы – ключевого фермента фолатного цикла. В2 также необходим для регенерации метилкобаламина и поддержания нормального уровня гомоцистеина. При недостатке В2 развивается функциональный дефицит В6 и снижается образование ниацина из триптофана.

Дефицит витамина В2 – доказанная причина гипергомоцистеинемии у лиц с полиморфизмом МТНFR 677ТТ в условиях низкого потребления фолиевой кислоты. Данный полиморфизм ассоциирован с повышенным до 40% риском сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь инсультов. Мутация 677Т гена МТНFR достаточно широко распространена в популяции: так, в Северо-Западном регионе России 8,4% здорового населения являются гомозиготами ТТ [28]. Дополнительный прием рибофлавина в физиологической дозе (1,6 мг/д в течение 16 нед) приводил к значительному снижению артериального давления и уменьшению частоты гипертонии у гомозигот МТНFR 677ТТ [29]. В высоких дозах (50–400 мг/д) дополнительный прием рибофлавина предотвращал мигрень у некоторых взрослых [30]. Витамин В2 хорошо усваивается с пищей, но при приеме натошак из добавок биодоступность составляет лишь 15% [31]. В составе БАД витамин В2 может присутствовать в форме рибофлавина или в форме уже активного рибофлавин-5-фосфата. Рибофлавин-5-фосфат дефосфорилируется в просвете кишечника, затем обратно рефосфорилируется в слизистой оболочке, транспортируясь с кровью в печень в виде фосфатного эфира [32, 33]. *В сравнении с рибофлавином рибофлавин-5-фосфат обладает более высокой растворимостью в воде [34].*

Витамин В3 в форме никотиनाмидадениндинуклеотида (НАД) и НАД-фосфата (НАДФ) принимает участие в образовании энергии и обмене веществ, окислительных реакциях, антиоксидантной защите, восстановлении ДНК и внутриклеточной регуляции, а также участвует в *превращении фолата в тетрагидрофолат* [16]. Витамин В3 необходим для образования серотонина, и его дефицит отрицательно влияет на настроение [13]. В составе БАД

витамин В3 доступен в форме никотиновой кислоты (ниацина) или никотинамида. *Никотинамид обладает высокой биодоступностью и в отличие от ниацина не вызывает покраснение кожи [35].*

Витамин В5 является субстратом для синтеза кофермента А (КоА). Он принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе холестерина, аминокислот, фосфолипидов и жирных кислот. Участвуя в синтезе нейромедиаторов кофермент А вносит важный вклад в структуру и функционирование клеток мозга [16].

Термин «**витамин В6**» относится к шести соединениям со схожими функциями и структурами: пиридоксину, пиридоксалу, пиридоксамину и трем их фосфатным производным. Биологически активной формой витамина В6 является пиридоксаль-5-фосфат, который обеспечивает нормальное функционирование более чем 100 различных ферментных систем. Он участвует в метаболизме аминокислот, углеводов и жиров, необходим для нормального кроветворения, функционирования центральной и периферической нервных систем. Витамин В6 обеспечивает синаптическую передачу, процессы возбуждения/торможения в ЦНС, участвует в транспорте сфингозина, входящего в состав оболочки нервов, и в синтезе катехоламинов.

В экспериментальных работах недостаточное поступление витамина В6 с пищей стимулировало снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга, количество делящихся нейронов и нейробластов. При этом одновременно увеличивались уровень гомоцистеина, показатели окислительного стресса и степень повреждения нейронов [36]. Дефицит витамина В6 связан с существенными нарушениями метаболизма аминокислот в ЦНС, включая образование серотонина, норадреналина и ГАМК. Дефицит витамина В6 ассоциирован с центральными нарушениями проведения возбуждающих импульсов, обусловленными нарушениями обмена аспартата и глутамата [37].

Существует зависимость между депрессивными состояниями, раздражительностью и недостатком витамина В6. При сильном стрессе повышается потребность в пиридоксине [38]. Дополнительный прием пиридоксина повышает устойчивость к депрессивным состояниям, повышает концентрацию и внимание [39]. Дополнительный прием витамина В6 помогает снизить тревожность у женщин пожилого возраста, а в сочетании с магнием он уменьшает раздражительность при предменструальном синдроме [40].

При недостатке пиридоксина возникает дистальная симметричная, преимущественно сенсорная, полиневропатия, проявляющаяся ощущением онемения и парестезиями [41]. Так, в исследовании М. Eckert, Р. Schejbal отмечено значительное уменьшение интенсивности боли и парестезий на фоне лечения комплексом витаминов группы В (В1, В6, В12) пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями и мононевропатиями [42].

В составе БАД могут применяться разные формы витамина В6: пиридоксина гидрохлорид, пиридоксамин или *пиридоксаль-5'-фосфат*. Их действие в организме человека может различаться. Было показано, что при отдельных

формах судорожных расстройств пиридоксин может быть не эффективен, и пациенты нуждаются в уже активной форме витамина В6, пиридоксаль-5'-фосфате [43]. Также известно, что большие дозы витамина В6 могут оказывать нейротоксический эффект. При исследовании действия разных форм оказалось, что именно пиридоксин вызывает нейропатию, конкурентно ингибируя активную форму пиридоксаль-5'-фосфата. В результате на фоне приема больших доз пиридоксина развиваются симптомы, аналогичные симптомам дефицита витамина В6. *Пиридоксаль-5'-фосфат не вызывал повреждения нейронов* [44].

Витамин В7 (биотин) выступает в роли кофактора 5 биотинзависимых карбоксилаз. Ацетил-Коэнзим А (КоА) карбоксилазы 1 и 2 (АСС1 и АСС2) катализируют превращение ацетил-КоА в малонил-КоА, пируваткарбоксилаза является ключевым ферментом глюконеогенеза, метилкротонил-КоА-карбоксилаза и пропионил-КоА-карбоксилаза участвуют в катаболизме нескольких аминокислот и боковой цепи холестерина [45]. Биотин широко распространен в пищевых продуктах (яйца, печень, цельнозерновые хлопья, овощи), поэтому его дефицит у здоровых людей встречается довольно редко. Относительный дефицит биотина может развиваться у женщин во время беременности [46].

Биотин-зависимые карбоксилазы принимают участие в синтезе миелина и образовании АТФ, что важно для предотвращения нейродегенерации. В настоящее время изучается действие высоких доз биотина в отношении нервной системы при тиамин-биотин-зависимой болезни базальных ганглиев [47], хронических демиелинизирующих периферических невропатиях [48] и рассеянном склерозе [49, 50].

Витамин В9 служит в качестве кофермента в реакциях синтеза белка и клеточного деления, а также необходим для образования серотонина и норадреналина. Участие фолата в обмене гомоцистеина делает его одним из наиболее важных микронутриентов для профилактики когнитивных нарушений. Большинство исследований по профилактике когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста с помощью витаминов включали фолат. В метаанализе, объединившем 13 529 человек в возрасте старше 50 лет, более высокое потребление фолиевой кислоты, но не витаминов В12 или В6, было связано со снижением риска развития деменции (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47–0,78) [51]. Как показывает метаанализ 22 исследований (3604 участника), биодобавки с фолиевой кислотой оказывают положительное влияние на когнитивные функции у пожилых людей. У пациентов с легкими когнитивными расстройствами когнитивные функции улучшились при приеме фолиевой кислоты: при приеме как в физиологических дозах до 400 мкг (SMD = 1,10, 95% ДИ от 0,88 до 1,31), так и в более высоких (>400 мкг) (SMD = 0,38, 95% ДИ от 0,13 до 0,63). Более высокие дозировки фолиевой кислоты (≥ 3 мг) способствовали улучшению когнитивных функций пациентов с БА при сравнении с контрольной группой (SMD = 1,03, 95% ДИ от 0,18 до 1,88) [52].

Метаанализ результатов 21 исследования с участием 115 559 человек показал, что дополнительный прием фолиевой кислоты снижает риск развития инсульта на 10%

(ОР 0,90, 95% ДИ 0,83–0,98). Эффективность добавок была выше в странах, где не проводится обязательное обогащение зерновых продуктов фолиевой кислотой [53]. Российская Федерация входит в число таких стран.

Особое внимание должно уделяться лицам с мутациями гена MTHFR, которые встречаются относительно часто. Полиморфизм C 677T является наиболее распространенным вариантом, связанным со сниженной способностью превращать фолиевую кислоту в ее активную форму, L-метилфолат. Около 16% белого населения и 25% латиноамериканцев гомозиготны по аллелю MTHFR T677. Людям с вариантами MTHFR целесообразно использовать добавки на основе не фолиевой кислоты, а уже *активной формы* – L-метилфолата [54]. В метаанализе дополнительный прием L-метилфолата повышал *эффективность лекарственной антидепрессивной терапии* по сравнению с монотерапией антидепрессантами у взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством [55].

Витамин В12 принимает участие в регуляции деления клеток и нервной проводимости. Дефицит витамина В12 приводит к накоплению нейротоксичной метилмалоновой кислоты и уменьшению содержания миелина в нервных волокнах. Развивающийся комплекс неврологических нарушений включает усталость, спутанность сознания, депрессию, периферическую нейропатию и атаксию, в тяжелых случаях наблюдаются нарушение функции тазовых органов и выраженные когнитивные нарушения [56]. Дефицит В12 может развиваться на фоне мальабсорбции, атрофического гастрита, ограниченного потребления витамина В12 с пищей (вегетарианство), приема лекарственных препаратов (метформин, ингибиторы протонной помпы). Дефицит витамина В12 чаще встречается у пожилых людей: после 60 лет он обнаруживается у 1 из 50 человек, а после 70 лет – 1 из 15 [57].

Биологической активностью в организме человека обладают две формы кобаламина: метилкобаламин (MeCbl) и 5'-дезоксаденозилкобаламин (AdoCbl). Цианокобаламин (CNCbl) исторически широко использовался в составе БАД и лекарственных препаратов, однако эта форма не характерна для организма человека. Она обнаруживается в тканях только в следовых количествах в результате связывания с цианидом, образуя, например, при курении. В настоящее время при создании БАД используются разные формы кобаламина и предполагается, что они обладают схожей усвояемостью. Однако биологическая активность может отличаться. При мутации в генах, кодирующих лизосомальный мембранный белок LMBD1, нарушается лизосомальное высвобождение витамина В12 из цианокобаламина и снижается образование MeCbl и AdoCbl, что приводит к метилмалоновой ацидурии и гомоцистинурии. Накапливаются сведения, указывающие на то, что *природные формы витамина В12, такие как метилкобаламин, предпочтительнее, чем традиционно использовавшийся цианокобаламин, так как они лучше задерживаются в тканях, менее интенсивно выводятся с мочой и не провоцируют накопления цианида, что особенно важно у курильщиков* [58, 59].

Витаминоподобные вещества

Холин относится к витаминоподобным веществам, он может синтезироваться в организме, однако его не всегда достаточно для удовлетворения физиологических потребностей человека. Холин является предшественником фосфатидилхолина и сфингомиелина, входящих в состав клеточных мембран: в клетках млекопитающих доля фосфатидилхолина составляет 58% от общего числа фосфолипидов [60]. Холин-содержащие фосфолипиды образуют вместе с эфирами холестерина рафты, которые создают на поверхности мембран подходящие условия для размещения рецепторов или ферментов, играющих роль в каскадах внутриклеточной передачи сигнала [61]. Холин используется для синтеза ацетилхолина – одного из важнейших нейромедиаторов, вовлеченных в контроль двигательной активности и процессов, связанных с обучением и памятью. Дисфункция холинергической системы наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, включая БА. Холин также является предшественником бетаина – важного донора свободных метильных групп, необходимых для образования метилированных форм B9 и B12, а также обмена гомоцистеина.

Для взрослых адекватным уровнем суточного потребления холина считаются 500 мг [62]. Недостаточное потребление холина во время беременности увеличивает риск развития дефекта нервной трубки плода. Напротив, более высокое потребление холина матерью во второй половине беременности и в раннем послеродовом периоде способствовало лучшему нейрокognитивному развитию ребенка [63].

Дефицит холина может возникать даже у здоровых людей при несбалансированном питании. У здоровых добровольцев переход на диету, содержащую 50 мг/д холина для человека массой 70 кг на срок до 6 нед, приводил к появлению симптомов повреждения печени и/или мышц у 77% мужчин, 80% женщин в постменопаузе и у 44% женщин в пременопаузальном периоде. Симптомы исчезали через несколько недель после возвращения холина в рацион питания. Необходимо отметить, что у части мужчин (6 из 26) симптомы дефицита появлялись уже на первом этапе исследования, когда диета содержала 550 мг/70 кг в сутки, что считается адекватной дозой для взрослых [64]. Это может указывать на повышенную потребность в холине у определенных групп населения.

В популяционных исследованиях было показано, что употребление большого количества холина с пищей может снижать риск развития отдельных заболеваний, в первую очередь ожирения и сердечно-сосудистой патологии [65, 66].

В странах Таможенного союза в составе специализированной пищевой продукции разрешено использовать холин в форме хлорида, цитрат и битартрата (ЕСТ). Одним из главных преимуществ битартрата является его меньшая гигроскопичность. Прием добавок холина битартрата приводил к повышению концентрации бетаина в крови у женщин в постменопаузальном периоде, потенциально стимулируя метилирование гомоцистеина [67]. При изучении влияния краткосрочного приема холина битартрата на когнитивные функции у здоровых

людей было обнаружено, что он способствует улучшению координации движений, повышая точность при попадании в цель [68].

Инозит представляет собой шестиатомный спирт циклогексана. Ранее инозит называли витамином B8, что некорректно, так как он синтезируется в организме человека и не является эссенциальным веществом. Инозит, образующийся из него в клетках фосфатидилинозит, и некоторые из их моно- и полифосфатов действуют как вторичные посредники в ряде путей внутриклеточной передачи сигнала [69]. Они принимают участие в формировании мембран, регуляции нервной проводимости, концентрации внутриклеточного кальция, поддержания мембранного потенциала клеток, расщепления жиров и экспрессии генов. В клетках мозга фосфатидилинозитовый цикл выполняет функцию вторичного мессенджера, связанного с норадренергическими (α -1), серотонинергическими (5-НТ2А и 5-НТ2С), холинергическими (мускариновыми) и дофаминергическими (D1) рецепторами [70].

Большая часть инозита поступает в организм человека с пищей (цитрусовые, бобовые, овощи, цельнозерновые, мясные и молочные продукты), в том числе в форме миоинозитола – 225–1500 мг в сутки на 1800 ккал рациона [71]. Для дополнительного приема в составе специализированной пищевой продукции для взрослых, включая БАД к пище, адекватным суточным уровнем потребления считается 500 мг инозита, верхним допустимым – 1500 мг [26].

В ряде исследований было показано, что дополнительный прием инозита способствует более выраженному улучшению состояния при депрессии, панических и обсессивно-компульсивном расстройствах, чем плацебо [70]. Несмотря на положительные результаты на данный момент эффективность инозита в отношении психических расстройств остается дискуссионной отчасти из-за гетерогенности исследований. Необходимо отметить, что в исследованиях применялись более высокие дозы инозита (6–18 г), чем физиологические, несмотря на это они обладали хорошей переносимостью [69, 72, 73].

Магний. Магний является вторым после калия наиболее распространенным внутриклеточным катионом, принимающим участие в регуляции более 600 биохимических реакций в организме человека [74]. Предполагают, что дефицит магния часто выступает в качестве одного из этиологических факторов неврологической патологии и усугубляется по мере ее прогрессирования.

Магний играет ключевую роль в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (уменьшает высвобождение АКТГ и снижает концентрацию кортизола), принимает участие в регуляции синаптической передачи (глутаматные и ГАМК-рецепторы) и клеточного энергообмена, повышает стабильность мембран [75, 76]. Магний регулирует процессы возбуждения и торможения в ЦНС, межнейронную и нервно-мышечную передачу [77, 78, 79]. Гиперактивация синаптических и экстра-синаптических NMDA-рецепторов в условиях дефицита магния может приводить к катастрофическому увеличению интранейрональной концентрации кальция, стимулирующего активность протеаз, протеинкиназ, NO-синтаз,

кальциневрина и эндонуклеаз, нарушение синтеза АТФ. Тем самым внеклеточный дефицит магния участвует в развитии эксайтотоксичности – одного из механизмов некротической или апоптотической нейрональной смерти при различных патологических состояниях, в том числе при ишемии, травмах головного мозга, нейродегенеративных заболеваниях [80, 81].

Наблюдательные исследования демонстрируют широкую распространенность недостаточного потребления магния в популяции в целом, а также при множестве психоневрологических нарушений, в том числе инсульте, депрессивных и тревожных расстройствах, судорожных синдромах, синдроме вегетативной дисфункции и синдроме хронической усталости, болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, мигрени, бессоннице, алкогольной и наркотической интоксикации [82, 83, 84].

В клинических исследованиях было показано, что дополнительный прием магния способствует уменьшению отдельных симптомов стресса: усталости, раздражительности, проблем сна [85], а также улучшает метаболические показатели, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. У студентов на фоне стресса прием магния в течение 4 нед приводил к снижению концентрации кортизола и ИЛ-6 в сыворотке [86]. Tarleton и соавт. (2017) продемонстрировали, что 6-недельный прием магния 126 пациентами с легкой или умеренной депрессией приводит к клинически значимому улучшению симптомов заболевания на 6 баллов по результатам PHQ-9 (Patient Depression Questionnaire-9), снижению на 4,5 балла выраженности проявлений генерализованных тревожных расстройств по шкале Generalized Anxiety Disorders-7, и полученный эффект сохраняется в течение 2 нед после окончания приема препарата [87]. Дополнительный прием магния способствует ускорению засыпания у пожилых людей [88].

При выборе препаратов магния для оптимизации рациона питания необходимо учитывать форму магния. Исследования показали, что органические формы обладают более высокой биодоступностью, чем неорганические [89, 90]. Дополнительный прием магния, особенно в форме биодоступных соединений, показал многообещающие результаты в повышении синаптической плотности, улучшении функции памяти и облегчении симптомов расстройств психического здоровья [91].

Бисглицинат магния, хелатное соединение, объединяет 2 элемента, оказывающих положительное влияние на ЦНС, – магний и глицин. Предполагают, что их совместное применение может оказывать синергетический эффект. Известно, что глицин может взаимодействовать с ключевыми нейромедиаторными системами, включая рецепторы NMDA. Прием добавок с бисглицинатом магния улучшал качество сна у взрослых в возрасте 18–65 лет. Группа, принимавшая бисглицинат магния, продемонстрировала значительно более выраженное снижение индекса тяжести бессонницы (ISI) по сравнению с группой плацебо от исходного уровня к 4-й нед (–3,9 (95% ДИ –5,8; –2,0) против –2,3 балла (95% ДИ –4,1; –0,4) соответственно; $p=0,049$). Положительный эффект был более выражен

у участников, сообщивших о более низком исходном потреблении магния [92]. *Противосудорожный эффект бисглицината магния был продемонстрирован у беременных женщин.* При сравнении с плацебо добавки магния эффективнее снижали частоту и интенсивность судорог в ногах, вызванных беременностью [93]. В критических ситуациях (острое нарушение мозгового кровообращения) магний применяется в форме лекарственных препаратов для парентерального введения [94], в то время как для профилактики используются пероральные формы БАД в разрешенной дозе до 800 мг в сутки [26, 95].

Комплексы

Учитывая взаимодополняющее действие витаминов группы В и магния на обмен веществ в нейронах, наиболее целесообразным является прием комплекса микронутриентов.

Метаанализ 2022 г. объединил результаты 95 исследований (46 175 участников) по применению комплексов витаминов группы В для поддержки когнитивных функций. Было показано, что витамины группы В улучшают когнитивные функции, измеряемые по динамике суммы баллов при краткой оценке психического статуса (Mini-Mental State Examination). Положительное действие витаминов наблюдалось в том числе в исследованиях, где на фоне приема плацебо происходило снижение когнитивных функций, что позволяет предположить, что витамины группы В замедляют этот процесс. Наибольший эффект наблюдался при раннем начале и длительной продолжительности приема витаминов группы В. Положительное влияние на когнитивные функции наблюдалось при приеме витаминов группы В более 12 месяцев и не происходило в более коротких исследованиях. Необходимо отметить, что прием витаминов группы В замедлил снижение когнитивных функций у пациентов без деменции, но не влиял на пациентов с уже имеющимся заболеванием [51].

Длительное время влияние витаминов группы В оценивалось по их способности снижать уровень гомоцистеина, для чего предлагалось использовать высокие дозы витаминов. Например, в исследовании Оксфордского университета показано, что применение высоких доз витамина В6, В12 и В9 способствовало снижению скорости деменции у пожилых людей с легкими признаками когнитивных нарушений [16].

Однако в последние годы накапливаются данные, указывающие на неоднозначность этого подхода. С одной стороны, низкие дозы сами по себе также могут снижать уровень гомоцистеина. С другой – снижение уровня гомоцистеина не всегда ассоциировано с положительным клиническим эффектом [96]. С третьей – положительный клинический эффект в отношении нервной системы наблюдается и при приеме комплексов, содержащих более низкие, физиологические, дозы витаминов и минералов.

У людей старше 60 лет витамины группы В в невысоких, физиологических, дозах (400 мкг В9, 1,65 мг В6, 3 мкг В12) приводили к снижению концентрации общего гомоцистеина в плазме –16,3% (95% ДИ от –11,3% до –21,0%) за 4 нед [97]. Схожие результаты были показаны

в исследовании Maгууама К. и соавт. *Низкие дозы поливитаминных добавок, включающих витамины группы В, приводили к снижению уровня гомоцистеина в плазме крови у пациентов 40–65 лет с одним или несколькими показателями метаболического синдрома* [98].

В последнем кокрейновском обзоре, включавшем 12 плацебо-контролируемых исследований, дополнительный прием витаминов В6, В9 и В12 по отдельности или в комбинации был связан с небольшим снижением риска инсульта (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,82, 0,99), но преимущество высоких доз витаминов над низкими доказано не было [99]. В метаанализе результатов 14 клинических исследований, посвященных применению фолиевой кислоты с витаминами В12 и В6 для профилактики инсульта, было обнаружено, что в регионах, где не проводится обогащение продуктов фолиевой кислотой (как в РФ), *комбинированный прием витаминов группы В снижает риск инсульта на 34 %* ($p=0,66$; 95 % ДИ 0,50–0,86). Оптимальные дозы витаминов В9 и В12 для профилактики инсульта в этих регионах составляют ≤ 800 мкг и $\leq 0,4$ мг соответственно [100].

При обследовании 3680 пациентов, перенесших инсульт, с повышенным уровнем гомоцистеина было обнаружено, что наименьшая кумулятивная частота повторного инсульта наблюдалась у пациентов, принимавших антиагрегантные препараты и низкие дозы витаминов группы В. По сравнению с низкодозной высокодозная витаминотерапия ассоциировалась с более высоким риском инсульта среди лиц, принимающих антиагреганты (ОР 1,43; 95 % ДИ 1,02–2,01) [101].

Эффект от приема комплекса, содержащего физиологические дозы микронутриентов, изучался в течение 2 лет в исследовании COSMOS среди 21 442 взрослых жителей США в возрасте старше 60 лет. Было показано, что по сравнению с плацебо ежедневный прием витаминно-минерального комплекса значительно улучшает как глобальную когнитивную функцию, так и эпизодическую память. *Величина эффекта в отношении глобальной когнитивной функции была эквивалентна уменьшению когнитивного старения на 2 года* [102].

При анализе результатов рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимались 3 и более витаминов группы В с периодом вмешательства не менее 4 нед, в 11 из 18 статей сообщалось о положительном влиянии витаминов группы В на настроение в целом или на его отдельные аспекты по сравнению с плацебо. Наиболее значимый эффект наблюдался от приема добавок витаминов В при стрессе (SMD = 0,23, 95 % ДИ 0,02, 0,45, $p=0,03$) у здоровых и подверженных риску групп населения, но не при симптомах депрессии или тревожности [103]. У здоровых людей, находящихся в состоянии тяжелого стресса (количество баллов по шкале DASS-42 ≥ 25), *прием магния в комплексе с витамином В6 на 24 % сильнее снижал симптомы стресса по сравнению с приемом только магния* [104].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 60 взрослых человек с самым депрессивным расстройством или другими формами

депрессии. В соответствии со шкалами депрессии и тревоги Бека (BDI и BAI) на фоне приема комплекса витаминов группы В у пациентов наблюдалось значительное и более продолжительное уменьшение симптомов депрессии и тревоги по сравнению с плацебо через 30 и 60 дней. Также было показано значительное улучшение качества жизни по шкале психического здоровья SF-36 в группе витаминов [105]. Положительное влияние всего комплекса витаминов группы В в сочетании с минералами (магнием, кальцием и цинком) на показатели психического здоровья и когнитивных функций также было продемонстрировано во множестве исследований [106].

Заключение

Таким образом, представленный обзор демонстрирует тесную взаимосвязь между психическим и когнитивным здоровьем, подчеркивая общность патофизиологических механизмов от нейровоспаления и оксидативного стресса до нарушений нейромедиаторного баланса и энергетического метаболизма мозга. Особенно актуальной становится эта проблема в свете глобального роста психической и неврологической заболеваемости, усугубленного последствиями пандемии COVID-19 и старением населения. *Центральное место в поддержании структурной и функциональной целостности головного мозга занимают витамины группы В, магний и витаминоподобные соединения, такие как холин и инозит. Эти микронутриенты участвуют в ключевых биохимических процессах – от синтеза нейромедиаторов и регуляции гомоцистеинового обмена до поддержания миелиновых оболочек и антиоксидантной защиты. Дефицит даже одного из этих компонентов может спровоцировать каскад нарушений, приводящих к депрессии, тревожности, когнитивному снижению и в перспективе к нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера. Коррекция микронутриентного статуса должна носить комплексный характер. Важно отметить, что применение активных форм витаминов (например, пиридоксаль-5'-фосфата, метилкобаламина и L-метилфолата) может значительно повысить эффективность коррекции, особенно у лиц с генетическими особенностями метаболизма, такими как полиморфизм MTHFR. Метаанализы и клинические исследования показывают, что сочетанное применение витаминов группы В и магния оказывает более выраженное нейропротективное и психотропное действие по сравнению с монотерапией.*

Список литературы / References

1. Maes M, Almula AF, You Z, Zhang Y. Neuroimmune, metabolic and oxidative stress pathways in major depressive disorder. *Nat Rev Neurol*. 2025 Sep; 21 (9): 473–489. DOI: 10.1038/s41582-025-01116-4
2. Juszczak G, Mikulska J, Kasperek K, Pietrzak D, Mrozek W, Herbet M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Sep 9; 10 (9): 1439. DOI: 10.3390/antiox10091439
3. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024 Apr; 23 (4): 344–381. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3. Epub 2024 Mar 14. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2024 May; 23(5): e9. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00114-5. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2024 Jul; 23 (7): e11. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00231-X
4. Психическое здоровье. Информационный бюллетень ВОЗ. 8 октября 2025 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>

5. Тревожные расстройства. Информационный бюллетень ВОЗ. 8 сентября 2025 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>.
6. Депрессивное расстройство (депрессия). Информационный бюллетень ВОЗ. 29 августа 2025 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
7. Ding W, Zhang Y, Wang MZ, Wang S. Post-pandemic mental health: Understanding the global psychological burden and charting future research priorities. *World J Psychiatry*. 2025 Oct 19; 15 (10): 109502. DOI: 10.5498/wjpv.v15.i10.109502
8. Eijasantos E, Allen IE, de Leon J, Grasso S, Rogers N, Bogley R, Paramo A, Ehrenberg AJ, Montembeault M, Sturm V, Spina S, Grinberg LT, Seeley WW, Rankin KP, Kramer JH, Rosen HJ, Rabinovici GD, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Perry DC, Miller ZA. Burden of psychiatric disease inversely correlates with Alzheimer's age at onset. *Alzheimers Dement*. 2025 Oct; 21 (10): e70677. DOI: 10.1002/atz.70677
9. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015 May 20; 86 (4): 883-901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035
10. Jahan-Mihan A, Stevens P, Medero-Alfonso S, Brace G, Overby LK, Berg K, Labyak C. The Role of Water-Soluble Vitamins and Vitamin D in Prevention and Treatment of Depression and Seasonal Affective Disorder in Adults. *Nu-trients*. 2024 Jun 17; 16 (12): 1902. DOI: 10.3390/nu16121902
11. Schellack G, Hariri P, & Schellack N. (2015). B-complex vitamin deficiency and supplementation. *South African Pharmaceutical Journal*. 82 (4): 28-33. https://www.academia.edu/90791879/B_complex_vitamin_deficiency_and_supplementation
12. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/617_5.
13. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. Cognitive impairments in elderly and senile individuals. 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/617_5 (In Russ.).
14. Ekong MB, Inodu CF. Nutritional therapy can reduce the burden of depression management in low income countries: A review. *IBRO Neurosci Rep*. 2021 Jun 26; 11: 15-28. DOI: 10.1016/j.ibneur.2021.06.002
15. Mikkelson K, Stojanovska L, Apostolopoulos V. The Effects of Vitamin B in Depression. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (38): 4317-4337. DOI: 10.12174/0929867323666160920110810
16. Nuru M, Muradashvili N, Kalani A, Lomnadze D, Tyagi N. High methionine, low folate and low vitamin B6/B12 (HM-LF-LV) diet causes neurodegeneration and subsequent short-term memory loss. *Metab Brain Dis*. 2018 Dec; 33 (6): 1923-1934. DOI: 10.1007/s11011-018-0298-z
17. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy – A Review. *Nutrients*. 2016 Jan 27; 8 (2): 68. DOI: 10.3390/nu8020068
18. Lee CY, Chan L, Hu CJ, Hong CT, Chen JH. Role of vitamin B12 and folic acid in treatment of Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Aging (Albany NY)*. 2024 May 2; 16 (9): 7856-7869. DOI: 10.18632/aging.205788
19. Коденцова В. М., Бекетова Н. А., Никитюк Д. Б., Тутельян В. А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018; 21 (4): 32-37.
20. Kodentsova V. M., Beketova N. A., Nikityuk D. B., Tutelyan V. A. Characteristics of vitamin provision in the adult population of the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21 (4): 32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201821432>
21. Ekundayo BE, Adewale OB, Obafemi BA, Afolabi OB, Obafemi TO. Management of Alzheimer's disease and related neurodegenerative pathologies: Role of thiamine, pyridoxine and cobalamin. *Eur J Pharmacol*. 2024 Nov 5; 982: 176958. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176958
22. Liu D, Ke Z, Luo J. Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy. *Mol Neurobiol*. 2017 Sep; 54 (7): 5440-5448. DOI: 10.1007/s12035-016-0079-9
23. Lim RG, Al-Dalahmah O, Wu J, Gold MP, Reidling JC, Tang G, Adam M, Dansu DK, Park HJ, Casaccia P, Miramontes R, Reyes-Ortiz AM, Lau A, Hickman RA, Khan F, Pariyani F, Tang A, Ofori K, Miyoshi E, Michael N, McClure N, Flowers XE, Vonsattel JP, Davidson S, Menon V, Swarup V, Fraenkel E, Goldman JE, Thompson LM. Huntington disease oli-godendrocyte maturation deficits revealed by single-nucleus RNAseq are rescued by thiamine-biotin supplementation. *Nat Commun*. 2022 Dec 21; 13 (1): 7791. DOI: 10.1038/s41467-022-35388-x
24. Pan X, Fei G, Lu J, Jin L, Pan S, Chen Z, Wang C, Sang S, Liu H, Hu W, Zhang H, Wang H, Wang Z, Tan Q, Qin Y, Zhang Q, Xie X, Ji Y, Cui D, Gu X, Xu J, Yu Y, Zhong C. Measurement of Blood Thiamine Metabolites for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Ebiomedicine*. 2015 Nov 26; 3: 155-162. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.039
25. Wu Y, Zhang L, Li S, Zhang D. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022 Feb 10; 80 (3): 351-366. DOI: 10.1093/nutrit/nuab014
26. Batarfi MA. Thiamine Deficiency and Brain Injury: Neuroanatomical Changes in the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Cureus*. 2025 Sep 18; 17 (9): e92643. DOI: 10.7759/cureus.92643
27. Fessel J. Supplemental thiamine as a practical, potential way to prevent Alzheimer's disease from commencing. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 Jul 28; 7 (1): e12199. DOI: 10.1002/trc2.12199
28. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [утв. Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txtnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx
29. Uniform Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for the Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision (Control) [approved by the Decision of the Customs Union Commission No. 299 dd. May 28, 2010]. http://www.eurasiancommission.org/en/act/txtnreg/depsanmer/sanmer/Pages/P2_299.aspx (In Russ.).
30. Tao Y, Wu M, Su B, Lin H, Li Q, Zhong T, Xiao Y, Yu X. Impact of Vitamin B1 and Vitamin B2 Supplementation on Anxiety, Stress, and Sleep Quality: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2025 May 27; 17 (11): 1821. DOI: 10.3390/nu17111821
31. Shmeleva VM, Kapustin SI, Papayan LP, Sobczynska-Malefora A, Harrington DJ, Savidge GF. Prevalence of hyper-homocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism in patients with arterial and venous thrombosis from North Western Russia. *Thromb Res*. 2003; 111 (6): 351-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2003.10.004
32. McNulty H, Strain JJ, Hughes CF, Ward M. Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Mol Aspects Med*. 2017 Feb; 53: 2-9. DOI: 10.1016/j.mam.2016.10.002
33. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Aug; 42 (4): 394-403. DOI: 10.1111/jcpt.12548
34. Buehler B. A. Vitamin B2: Riboflavin. *J. Evid. Based. Complementary Altern. Med*. 2011; 16: 88-90. DOI: 10.1177/1533210110392943
35. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Turck D, Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fair-weather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Nowicka G, Pentieva K, Sanz Y, Siani A, Sjödin A, Stern M, Tomé D, Van Loveren H, Vinceti M, Willatts P, Lambert-Allard C, Priyambel H, Tetens I, Dumas C, Fabiani L, Fors AC, Ioannidou S, Neuhäuser-Berthold M. Dietary Reference Values for riboflavin. *EFSA J*. 2017 Aug 7; 15 (8): e04919. DOI: 10.2903/j.efs.2017.4919
36. Jusko WJ, Levy G. Absorption, metabolism, and excretion of riboflavin-5'-phosphate in man. *J Pharm Sci*. 1967 Jan; 56 (1): 58-62. DOI: 10.1002/jps.2600560112
37. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food). 2013. Scientific opinion on the re-evaluation of riboflavin (E101(i)) and riboflavin-5-phosphate sodium (E101(ii)) as food additives. *EFSA Journal*. 2013; 11 (10): 3357, 49 pp. DOI: 10.2903/j.efs.2013.3357
38. MacKay D, Hathcock J, Guarnieri E. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutr Rev*. 2012 Jun; 70 (6): 357-66. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00479.x
39. Jung HY, Kim W, Hahn KR, Kang MS, Kim TH, Kwon HJ, Nam SM, Chung JY, Choi JH, Yoon YS, Kim DW, Yoo DY, Hwang IK. Pyridoxine Deficiency Exacerbates Neuronal Damage after Ischemia by Increasing Oxidative Stress and Reduces Proliferating Cells and Neuroblasts in the Gerbil Hippocampus. *Int J. Mol. Sci*. 2020 Aug 4; 21 (15): 5551. DOI: 10.3390/ijms21155551
40. Claus D, Neundörfer B, Warea K. The influence of vitamin B6 deficiency on somatosensory stimulus conduction in the rat. *Eur. Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1984; 234 (2): 102-5. DOI: 10.1007/BF00381215
41. Dakshinamurti S, Dakshinamurti K. Vitamin b6. In: Zempleni J., Suttie J. W., Gregory J. F. III, Stover P. J., editors. *Handbook of Vitamins*. 5th ed. CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2013.
42. Field DT, Cracknell RO, Eastwood JR, Scarfe P, Williams CM, Zheng Y, Tavassoli T. High-dose Vitamin B6 supplement-mentation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Hum Psychopharmacol*. 2022 Nov; 37 (6): e2852. DOI: 10.1002/hup.2852
43. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBISIRIR-2016-020965*
44. Akhmedzanova L. T., Solakha O. A., Strovok I. A. B vitamins in the treatment of neurological diseases. *RMJ* 2009; 17 (11): 776-83.
45. Eckert M, Schejbal P. Therapie von Neuropathien mit einer Vitamin-B-Kombination. Symptomatische Behandlung von schmerzhaften Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit einem Kombinationspräparat aus Thiamin, Pyridoxin und Cyanocobalamin [Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin]. *Fortschr Med*. 1992 Oct 20; 110 (29): 544-8.
46. Stolwijk NN, Brands MM, Smiit LS, van der Wel V, Hollak GM, van Karnebeek CD. A vitamin a day keeps the doc-tor away: The need for high quality pyridoxal-5'-phosphate. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jul; 39: 25-29. DOI: 10.1016/j.ejpn.2022.04.011
47. Vrolijk MF, Opperhuizen A, Jansen EHJM, Hageman GJ, Bast A, Haenen GRMM. The vitamin B6 paradox: Supplement-mentation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function. *Toxicol In Vitro*. 2017 Oct; 44: 206-212. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.07.009
48. Biotin. Micronutrient Information Center of Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/biotin>
49. Mock DM. Biotin: From Nutrition to Therapeutics. *J Nutr*. 2017 Aug; 147 (8): 1487-1492. DOI: 10.3945/jn.116.238956
50. Tabarki B, Al-Hashem A, Ortigoza-Escobar JD, Alsharhan H, Alfidhel M. Biotin-Thiamine-Responsive Basal Ganglia Disease. 2013 Nov 21 [updated 2025 Jan 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mizaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amem-ya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 24260777.
51. Créange A, Hultin E, Sedel F, Le Vigouroux L, Lefaucheur JP. High-dose pharmaceutical-grade biotin in patients with demyelinating neuropathies: a phase 2b open label, uncontrolled, pilot study. *BMC Neurol*. 2023 Oct 30; 23 (1): 389. DOI: 10.1186/s12883-023-03440-y
52. Espírito AI, Remalante-Rayco PPM. High-dose biotin for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct; 55: 103159. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103159
53. Rajabi M, Shafaebajestan S, Asadpour S, Aiyari G, Taei N, Kohkhalani M, Raoufinia R, Afarandeh H, Saburi E. *Prima-ry Progressive Multiple Sclerosis: New Therapeutic Approaches*. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2025 Sep; 45 (3): e70039. DOI: 10.1002/npr2.70039
54. Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10; 80 (4): 931-949. DOI: 10.1093/nutrit/nuab057
55. Xu M, Zhu Y, Chen J, Li J, Qin J, Fan Y, Ren P, Hu H, Wu W. Effects of folic acid supplementation on cognitive im-pairment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med*. 2024 Mar; 17 (1): 134-144. DOI: 10.1111/jebm.12588
56. Zhang N, Zhou Z, Chi X, Fan F, Li S, Song Y, Zhang Y, Qin X, Sun N, Wang X, Huo Y, Li J. Folic acid supplementation for stroke prevention: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized clinical trials worldwide. *Clin Nutr*. 2024 Jul; 43 (7): 1706-1716. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.05.034
57. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. *Perm J*. 2022 Jun 29; 26 (2): 89-97. DOI: 10.7812/PTP21.204. <https://pubs.2022.jun.17>. PMID: 35933667; PMCID: PMC9662251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9662251/#R6>
58. Maruf AA, Powelleit EA, Brown LC, Strawn JR, Bousman CA. Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2022 May; 53 (3): 139-147. DOI: 10.1055/a-1681-2047
59. Patel H, McGuirk R. Vitamin B12 Deficiency: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2025 Sep; 112 (3): 294-300. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2025/0900/vitamin-b12-deficiency.html>
60. Клинические рекомендации Минздрава России. Витамин-B12-дефицитная анемия, 2024 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/536_3.
61. Clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. Vitamin B12 deficiency anemia, 2024. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/536_3
62. Temova Rakuša Ž, Roškar R, Hickey N, Geremia S. Vitamin B12 in Foods, Food Supplements, and Medicines-A Review of Its Role and Properties with a Focus on Its Stability. *Molecules*. 2022 Dec 28; 28 (11): 240. DOI: 10.3390/molecules28010240
63. Paul C, Brady DM. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Po-tential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integr Med (Encinitas)*. 2017 Feb; 16 (1): 42-49. PMID: 28223907; PMCID: PMC5312744. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5312744/>
64. Roy P, Tomassoni D, Niftari G, Traini E, Amenta F. Effects of choline containing phospholipids on the neurovascu-lar unit: A review. *Front Cell Neurosci*. 2022 Sep 23; 16: 988759. DOI: 10.3389/fncel.2022.988759
65. Pandif SA, Bostick D, Berkowitz ML. Complexation of phosphatidylcholine lipids with cholesterol. *Biophys J*. 2004 Mar; 86 (3): 1345-56. DOI: 10.1016/S0006-3495(04)74206-X
66. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
67. Methodical recommendations MR.2.3.1.0253-21 «Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation», approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights

- Pro-tection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. [In Russ.]. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
63. Obeid R, Derbyshire E, Schön C. Association between Maternal Choline, Fetal Brain Development, and Child Neuro-cognition: Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies. *Adv Nutr*. 2022 Dec 22; 13 (6): 2445–2457. DOI: 10.1093/advances/nmac082
 64. Fischer LM, daCosta KA, Kwock L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, Allen RH, Zeisel SH. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr*. 2007 May; 85 (5): 1275–85. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1275
 65. Gao X, Wang Y, Randell E, Pedram P, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Higher Dietary Choline and Betaine Intakes Are As-associated with Better Body Composition in the Adult Population of Newfoundland, Canada. *PLoS One*. 2016 May 11; 11 (5): e0155403. DOI: 10.1371/journal.pone.0155403
 66. Lin H, Zhang Z, Zhang C, Jin X, Qi X, Lian J. An inverse association of dietary choline with atherosclerotic cardio-vascular disease among US adults: a cross-sectional NHANES analysis. *BMC Public Health*. 2024 May 31; 24 (1): 1460. DOI: 10.1186/s12889-024-18837-8
 67. Wallace JM, McCormack JM, McNulty H, Walsh PM, Robson PJ, Bonham MP, Duffy ME, Ward M, Molloy AM, Scott JM, Ueland PM, Strain JJ. Choline supplementation and measures of choline and betaine status: a randomised, controlled trial in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2012 Oct; 108 (7): 1264–71. DOI: 10.1017/S000711451100674X
 68. Naber M, Hommel B, Colzato LS. Improved human visuospatial performance and pupil constriction after choline supplementation in a placebo-controlled double-blind study. *Soc Rep*. 2015 Aug 14; 5: 13188. DOI: 10.1038/srep13188
 69. Palatnik A, Frolow K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Jun; 21 (3): 335–9.
 70. Concerto C, Chiarenza C, Di Francesco A, Natale A, Privitera I, Rodolico A, Trovato A, Aguglia A, Fiscaro F, Pennisi M, Bella R, Petralia A, Signorelli MS, Lanza G. Neurobiology and Applications of Inositol in Psychiatry: A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Feb 20; 45 (2): 1762–1778. DOI: 10.3390/cimb45020113
 71. Clements RS Jr, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr*. 1980 Sep; 33 (9): 1954–67. DOI: 10.1093/ajcn/33.9.1954
 72. Zulfarina MS, Syarifah-Noratiqah SB, Nazrun SA, Sharif R, Naina-Mohamed I. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 May 31; 17 (2): 145–154.
 73. Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Jan; 29(1):55–63.
 74. Kröse JL, de Baaij JHF. Magnesium biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Nov 27; 39 (12): 1965–1975. DOI: 10.1093/ndt/gfae134. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2025 May 30; 40 (6): 1261. DOI: 10.1093/ndt/gfae219
 75. Ismail AAA, Ismail Y, Ismail AA. Chronic magnesium deficiency and human disease: time for reappraisal? *QJM*. 2018 Nov 1; 111 (11): 759–763.
 76. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Apr 26; 9 (5): 429. DOI: 10.3390/nu9050429
 77. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018 Jan 13; 5 (1): e000668. DOI: 10.1136/openhr-2017-000668. Erratum in: *Open Heart*. 2018 Apr 5; 5 (1): e000668corr1
 78. Slutsky I, Sadeghpour S, Li B, Liu G. Enhancement of synaptic plasticity through chronically reduced Ca²⁺ flux during uncorrelated activity. *Neuron*. 2004 Dec 2; 44 (5): 835–49. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.11.013
 79. Zhou H, Liu G. Regulation of density of functional presynaptic terminals by local energy supply. *Mol Brain*. 2015 Jul 17; 8: 42. DOI: 10.1186/s13041-015-0132-z. Erratum in: *Mol Brain*. 2015; 8: 45
 80. Léveillé F, El Gaamouch F, Goux E, Lecocq M, Lobner D, Nicole O, Buisson A. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J*. 2008 Dec; 22 (12): 4258–71. DOI: 10.1096/fj.08-107268
 81. Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010 Feb; 47 (2): 122–9. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.01.003
 82. Touvier M, Loret S, Vanrullen I, Bocié JC, Boutron-Ruault MC, Berta JL, Volatier JL. Vita-min and mineral intake in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006 Nov; 76 (6): 343–51. DOI: 10.1024/0300-9831.76.6.343
 83. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnes Res*. 2016 Mar 1; 29 (3): 95–101. DOI: 10.1684/mrh.2016.0408
 84. Yary T, Lehto SM, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, Vuolilainen S, Ruusunen A. Dietary magnesium intake and the incidence of depression: A 20-year follow-up study. *J. Affect Disord*. 2016 Mar 15; 193: 94–8. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.056
 85. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, Noah L, Pouteau E. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients*. 2020 Nov 28; 12 (12): 3672. DOI: 10.3390/nu12123672
 86. Zogović D., Pesić V., Dmitrasinović G., Dajak M., Plečas B., Batinić B., Popović D., Ignjatović S. Pituitary-gonadal, pituitary-adrenocortical hormonal and IL-6 levels following long-term magnesium supplementation in male students. *J. Med. Biochem*. 2014; 33: 291–298. DOI: 10.2478/jomb-2014-0016
 87. Tarleton EK, Liffenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2017 Jun 27; 12 (6): e0180067. DOI: 10.1371/journal.pone.0180067
 88. Mah J, Pitre T. Oral magnesium supplementation for insomnia in older adults: a Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Apr 17; 21 (1): 125. DOI: 10.1186/s12906-021-03297-z. Erratum in: *BMC Complement Med Ther*. 2024 Dec 19; 24 (1): 418. DOI: 10.1186/s12906-024-04721-w
 89. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendı G, Kandis S, Koc B, Karaklic A, Camsari UM, Ates M. Time-line (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res*. 2019 Jan; 187 (1): 128–136. DOI: 10.1007/s12011-018-1351-9
 90. Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*. 2021 Sep; 89: 111294. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111294
 91. Kumar A, Mehan S, Tiwari A, Khan Z, Gupta GD, Narula AS, Samant R. Magnesium (Mg²⁺): Essential Mineral for Neuronal Health: From Cellular Biochemistry to Cognitive Health and Behavior Regulation. *Curr Pharm Des*. 2024; 30 (39): 3074–3107. DOI: 10.2174/013816128321466240816075041
 92. Schuster J, Cycelskij I, Lopresti A, Hahn A. Magnesium Bisglycinate Supplementation in Healthy Adults Reporting Poor Sleep: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nat Sci Sleep*. 2025 Aug 30; 17: 2027–2040. DOI: 10.2147/NSS.S524348
 93. Supakatisant C, Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomized controlled trial. *Matern Child Nutr*. 2015 Apr; 11 (2): 139–45. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2012.00440.x
 94. Xu R, Wang L, Sun L, Dong J. Neuroprotective effect of magnesium supplementation on cerebral ischemic diseases. *Life Sci*. 2021 May 1; 272: 119257. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119257
 95. Kothari M, Wanjari A, Shaikh SM, Tantiya P, Waghmare BV, Parepalli A, Hamdulay KF, Nelakudithi M. A Comprehensive Review on Understanding Magnesium Disorders: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management Strategies. *Cureus*. 2024 Sep 1; 16 (9): e68385. DOI: 10.7759/cureus.68385
 96. Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119295/>
 97. Brønstrup A, Høges M, Pietrzik K. Lowering of homocysteine concentrations in elderly men and women. *Int J Vit-am Nutr Res*. 1999 May; 69 (3): 187–93. DOI: 10.1024/0300-9831.69.3.187
 98. Maruyama K, S Eshak E, Kinuta M, Nagao M, Cui R, Imano H, Ohira T, Iso H. Association between vitamin B group supplementation with changes in flow-mediated dilatation and plasma homocysteine levels: a randomized controlled trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 May; 64 (3): 243–249. DOI: 10.3164/jcbn.17-56
 99. Marti-Cavañal AJ, Solà I, Lathyrıs D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 17; 8 (8): CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub5
 100. Zhang N, Wu Z, Bai X, Song Y, Li P, Lu X, Huo Y, Zhou Z. Dosage exploration of combined B-vitamin supplementation in stroke prevention: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2024 Mar; 119 (3): 821–828. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.12.021
 101. Arshi B, Ovbiagele B, Markovic D, Saposnik G, Towfighi A. Differential effect of B-vitamin therapy by antiplatelet use on risk of recurrent vascular events after stroke. *Stroke*. 2015 Mar; 46 (3): 870–3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006927
 102. Vyas CM, Manson JE, Sesso HD, Cook NR, Rist PM, Weinberg A, Moorthy MV, Baker LD, Espeland MA, Yeung LK, Brickman AM, Okereke OI. Effect of multivitamin-mineral supplementation versus placebo on cognitive function: results from the clinic subcohort of the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial and meta-analysis of 3 cognitive studies within COSMOS. *Am J Clin Nutr*. 2024 Mar; 119 (3): 692–701. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2023.12.011
 103. Young LM, Pipingas A, White DJ, Gaucci 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 Sep 16; 11 (9): 2232. DOI: 10.3390/nu11092232
 104. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, Pickering G, Dubray C. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesium: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018 Dec 18; 13 (12): e0208454. DOI: 10.1371/journal.pone.0208454
 105. Lewis JE, Tiozzo E, Meillo AB, Leonard S, Chen L, Mendez A, Woolger JM, Konefal J. The effect of methylated vitamin B complex on depressive and anxiety symptoms and quality of life in adults with depression. *ISRN Psychia-try*. 2013 Jan 21; 2013: 621453. DOI: 10.1155/2013/621453
 106. Sarris J, Mehta B, Óvári V, Ferreres Giménez I. Potential mental and physical benefits of supplementation with a high-dose, B-complex multivitamin/mineral supplement: What is the evidence? *Nutr Hosp*. 2021 Dec 9; 38 (6): 1277–1286. English. DOI: 10.20960/nh.03631

Статья поступила / Received 28.10.2025

Получена после рецензирования / Revised 05.11.2025

Принята в печать / Accepted 6.11.2025

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹, научный сотрудник², эксперт Методического аккредитационно-симуляционного центра³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹, главный научный сотрудник². E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, associate professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutrition¹, research fellow², expert of Methodological Accreditation and Simulation Center³. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹, Chief Researcher². E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology of the Moscow Dept of Health, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В. Роль витаминов группы В и магния в поддержании здоровья нервной системы. *Медицинский алфавит*. 2025; (36): 15–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-36-15-23>

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V. The role of B vitamins and magnesium in maintaining a healthy nervous system. *Medical alphabet*. 2025; (36): 15–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-36-15-23>



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

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

³ГУ «Дорожная больница» Государственного предприятия «Одесская железная дорога», г. Одесса, Украина

⁴Николаевская 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 кофакторов 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 кофакторы и входят в состав небелковой части ферментов. При взаимодействии с белковой частью фермент активизируется. В настоящее время известно более ста ферментных систем, кофакторами 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-

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 фиброзированию 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 В₂; головные боли, слабость, атония кишечника при гиповитаминозах В₁ и В₆. Снижение количества витамина В₁₂ и фолиевой кислоты обуславливает 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 В₁, В₆. 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 В₁ (тиамин и его производные), В₂ (рибофлавин), В₆ (пиридоксин и его производные) и В₁₂ (кобаламины). Водорастворимые витамины, которые абсорбируются в верхнем отделе кишечника (В₁, В₂, В₆) и в желудке в присутствии внутреннего фактора (В₁₂), метаболизируются в печени, участвуют в окислительно-восстановительных процессах, фосфорилировании, тканевом дыхании и играют важную роль в углеводном, жировом, белковом, а также порфириновом (витамин В₂) 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 В₁ (тиамин) — один из важнейших водорастворимых витаминов. В₁ построен из двух циклических систем — пиримидина и тиазола, соединенных между собой метиленовой группой. Больше всего витамина В₁ 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 В₁ изучена достаточно подробно. Он играет важную роль в метаболизме энергии. Обычные количества витамина В₁ 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, кокарбоксылазу), который необходим для углеводного обмена [18, 23].

Клинические проявления дефицита В₁ представлены симптомами поражения пищеварительного тракта, нервной системы и сердечно-сосудистыми нарушениями.

При дефиците тиамин В₁ возникают различные нарушения обменных процессов. Дефицит тиамин — основная причина развития энцефалопатии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, при этом этиловый спирт вызывает нарушения обмена тиамин в гепатоцитах и клеточных структурах нервной системы с формированием энцефалопатии. Витамин В₁ входит в состав кокарбоксылазы — 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 В₁ в нервной системе является потенцирование действия ацетилхолина, нормализация активности γ-аминомасляной кислоты и серотонина [1, 2, 9, 13].

С дефицитом тиамин связаны нарушения вегетативной нервной системы и такие симптомы, как органическая невралгия — 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 В₁ повышать сопротивление стрессу (потребность витамина В₁ при стрессе увеличивается в 10 раз) [16, 22, 23].

Витамин В₂ — водорастворимый витамин, известный как рибофлавин. Рибофлавин — один из самых распространенных витаминов, который содержится во всех растительных и животных клетках. Самая высокая концентрация витамина В₂ в дрожжах и печени, но наиболее часто он поступает в организм с молоком и молочными продуктами, мясом, яйцами и листовой овощной зеленью. В крупяных продуктах и хлебобулочных изделиях также содержатся большие запасы рибофлавина [4, 12].

Клиническими признаками дефицита витамина В₂ являются ипохондрия, депрессия, истерия.

Роль витамина В₂ связана с тем, что рибофлавин трансформируется в два коэнзима: флавиномононуклеотид 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 В₆ содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения. Основными его источниками для человека являются хлеб (40 %), горох, фасоль. В растительной пище В₆ 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 В₆ — 4,5-бис

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

Пиридоксин активирует преобразование глутаминовой в γ -аминоасляную 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 аминокислот, влияющей 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 (транс-

кобаламин 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 kishhechnika [Functional bowel disease]. Dnipropetrovsk: PP Lira LTD; 2004. 199p. (in Ukrainian)
2. Tkachenko EI, Suvorova AN. Dysbioz kishhechnica. 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. Viktoristannya preparatu Neyrovitan dlya likuvannya polineqropatii 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. Ukrain's'kij visnik psihonevrologii. 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-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdavoohranenija: Trudy Krymskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2002:58-63. (in Russian)
13. Markova MV. Neurovitan: prospects of application in the border psychiatry. Archiv psichiatry. 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 psychonevol. 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 benfotiamine. 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 ■

Еще раз о дефиците витамина В₁₂

Т. Н. Перекатова, М. Н. Остроумова

Once more about vitamin В₁₂ deficit

T. N. Perekatova, M. N. Ostroumova

SUMMARY

165 out-patients with level of В₁₂ in blood below normal variation were examined and their clinical and laboratory parameters were evaluated. The deficit of В₁₂ vitamin is a more often common pathology than it was considered before. The deficit of vitamin В₁₂ is not the synonym of anemia. A classical pernicious anemia forms not more, then, approximately, 13–15 % of all the cases of vitamin deficit and its result of prolonged vitamin deficit became complicated by hemolytic process. There is no accurate correlation between level of vitamin В₁₂ in blood, presence of anemia and degree of its heaviness. Patients with deficit of В₁₂ vitamin have typical accompanying and anamnesis pathology: these are diseases coming from disorders of immune system (the main — thyroid disease, making up at least 50 % of that immune disorders) and diseases, breaking physiology В₁₂ in organism (gastro-intestinal disturbances). Cholecystectomy is a risk factor in the development of В₁₂ vitamin deficit.

Keywords:

vitamin В₁₂, anemia, cholecystectomy.

Town Centre of Consultations and Diagnostics № 1, St-Petersburg

Контакты: perekatova_tanya@mail.ru

Принято в печать: 7 мая 2009 г.

РЕФЕРАТ

Обследовано 165 амбулаторных больных, у которых отмечалось снижение уровня витамина В₁₂ в крови. Дефицит витамина В₁₂ встречается гораздо чаще, чем это представлялось ранее. Дефицит витамина В₁₂ не является синонимом анемии. Классическая пернициозная анемия составляет не более 13–15 % всех случаев дефицита В₁₂ и, скорее всего, является результатом длительного существования этого дефицита, который осложнился гемолизом. Нет четкой корреляции между уровнем витамина В₁₂ в крови, наличием анемии и степенью ее тяжести. Больные с В₁₂-дефицитом имеют характерную сопутствующую патологию: аутоиммунные болезни (среди них самой частой является патология щитовидной железы — около 50 % всей патологии данной группы) и болезни, при которых нарушается физиологический обмен витамина В₁₂ в организме (заболевания ЖКТ). Холецистэктомия является фактором риска в развитии дефицита витамина В₁₂.

Ключевые слова

витамин В₁₂, анемия, холецистэктомия.

О В₁₂ дефицитной анемии, кажется, известно все.

За последние 150 лет выяснены этиология и патогенез и разработана терапия этого заболевания. Полученные данные изложены в зарубежных и отечественных классических руководствах по гематологии, в различных учебных и рекомендательных пособиях. Коротко напомним об основных фактах.

Известно, что первое клиническое описание В₁₂-дефицитной анемии (1849) приписывают Thomas Addison,¹ который для ее обозначения употребил термин «идиопатическая анемия». Понятие «пернициозная анемия» впервые ввел А. Вьермер,² и этот термин стал широко использоваться для обозначения данной патологии с последней четверти XIX в.

Существуют две клинические формы В₁₂-дефицитной анемии: относительно частый взрослый тип и редкий детский вариант, вероятно наследуемый по аутосомно-рецессивному

типу. Не выявлено четкой взаимосвязи между двумя этими формами анемии. Взрослые формы анемии довольно широко распространены в мире, чаще среди североевропейских народов. G. Richard Lee в главе, посвященной мегалобластным анемиям, в руководстве «Wintrobe's Clinical Hematology» (10-е изд., 1998)³ приводит следующие данные о распространенности пернициозной анемии: заболеваемость в разных странах составляет от 9 до 17 новых случаев на 100 000 населения в год и от 0,13 до 0,2 % больных среди населения в целом. Отмечается увеличение частоты анемии в зависимости от возраста больных. Н. А. Алексеев⁴ в 2004 г. публикует следующие данные V. Herbert о распространенности пернициозной анемии: в возрасте от 6 мес. до одного года пернициозная анемия наблюдается у 1 ребенка на 1 млн детей; от 1 до 10 лет — у 1:10 000, 30–40 лет — у 1:5000 и в возрасте 60–70 лет — у 1 на

200 жителей. Средний возраст больных с V_{12} -дефицитной анемией к моменту установления диагноза составляет около 60 лет, начало заболевания до 30 лет является редкостью. Женщины болеют в 1,4–1,6 раза чаще мужчин.

Клинические наблюдения и развитие патологической анатомии в 60–70-е годы XIX в. позволили обнаружить связь между анемией и наличием у этих больных тяжелого атрофического гастрита. В 1926 г. G. R. Minot и W. P. Murphy⁵ опубликовали наблюдения, в которых показали, что данную анемию можно излечить, назначая больному диету, содержащую большое количество сырой печени, и что при этом происходит стимуляция красного ростка костномозгового кроветворения, отражением чего является возникающий ретикулоцитарный криз. Ученик G. R. Minot William Castle⁶ экспериментально установил связь между желудочной ахилией и эффективностью употребления сырой печени. Было показано, что причиной заболевания пернициозной анемией является утрата определенного компонента желудочного сока, который был назван внутренним фактором и позднее получил имя W. Castle (фактор Касла). Внутренний фактор (как позднее было установлено, являющийся гликопротеидом), оказался необходимым для всасывания «внешнего фактора», обнаруженного в печени и мясе. Выделенный в последующем из печени витамин V_{12} и оказался этим «внешним фактором». Впервые витамин V_{12} был выделен в 1948 г.,^{7,8} но лабораторный синтез его был завершен только к 1973 г., после многолетней работы большого коллектива под руководством Y. C. Woodward.^{9,10}

Оказалось, что витамин V_{12} представляет собой сложную молекулу, структура которой напоминает структуру гема в гемоглобине. Он состоит из тетрапирролового кольца, в центре которого располагается кобальт, а в каждом из пирроловых колец находится собственный радикал, благодаря которому различают **цианокобаламин, гидроксикобаламин, метилкобаламин** и дезоксиаденозилкобаламин. Первые два стабильны и используются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов, а два последних определяются в тканях, сыворотке крови, они нестабильны и являются коферментами в двух жизненно важных биохимических реакциях:

Метилкобаламин участвует в синтезе метионина. Он является коферментом метионинсинтетазы, катализирующей перенос метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину. При этом образуется метилгомоцистеин, который и называется метионином. При дефиците кобаламина блокируется метаболизм фолатов на этапе образования метилтетрагидрофолата и развивается функциональный дефицит фолатов, приводящий к нарушению синтеза ДНК и появлению мегалобластного кроветворения. Таким образом, анемия при дефиците витамина V_{12} — это, по сути, анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты и морфологически их различить невозможно. Однако при дефиците витамина V_{12} развиваются кроме анемии и неврологические нарушения, которые обусловлены пятнистой демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Точная причина этого процесса пока не установлена. Одним из возможных факторов, обуславливающих демиелинизацию, может быть нарушение синтеза холина и содержащих холин фосфолипидов (лецитин и сфингомиелин) вследствие недостатка активного метионина, возникающего при дефиците витамина V_{12} .

Дезоксиаденозилкобаламин обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты (продукт метаболизма жирных кислот) в янтарную кислоту, что также необходимо для оптимального метаболизма миелина в нервных тканях. При дефиците этого кофермента в тканях повышается содержание

метилмалонил-КоА и его предшественника — пропионил-КоА. В результате этого, как полагают, в миелиновую оболочку нейронов встраиваются аномальные жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, что также может быть одной из причин демиелинизации нервных волокон.

Кроме того, уменьшение активности этих двух коферментов витамина V_{12} приводит к увеличению содержания в крови **гомоцистеина и метилмалоновой кислоты**. Предполагается, что при дефиците кобаламина увеличиваются оба этих метаболита, а при дефиците фолатов — только гомоцистеин.

Термин «витамин V_{12} » с точки зрения химиков относится только к цианокобаламину, и термины «кобаламин» и «витамин V_{12} » являются взаимозаменяемыми. Цианокобаламин биологически неактивен и используется тканями только после превращения его в коферментные формы.

Витамин V_{12} попадает в организм человека исключительно с белками животного происхождения и не синтезируется в его тканях. Наиболее богаты витамином V_{12} печень, почки, моллюски, раки, крабы, молочные продукты. Суточная потребность в витамине V_{12} у человека составляет 3–7 мкг. При обычном режиме питания в организм поступает 5–15 мкг, а иногда и до 50–100 мкг витамина в сутки. Общее содержание витамина V_{12} в организме человека колеблется от 2 до 5 мг, основная его часть содержится в печени. Поскольку ежедневная потеря витамина V_{12} очень невелика (2–5 мкг), то истинный алиментарный его дефицит встречается крайне редко: только у строгих вегетарианцев и вскормленных их молоком грудных детей. Кстати, если у кормящей матери (даже не вегетарианки) есть хотя бы субклинический дефицит витамина V_{12} , то у ребенка в первые 1–2 года жизни может развиваться V_{12} -дефицитная анемия.

Чаще дефицит витамина V_{12} встречается вследствие нарушения физиологических условий обмена витамина в организме человека (уменьшение площади всасывания, нарушение рециркуляции витамина). Однако основной причиной развития дефицита витамина V_{12} у взрослых в настоящее время считается аутоиммунный процесс с образованием антител к париетальным клеткам желудка, и/или к внутреннему фактору Касла, или к самому витамину V_{12} , в результате чего резко уменьшается всасывание витамина V_{12} в желудке и постепенно развивается его дефицит.

При нормальных условиях витамин V_{12} в желудке соединяется с белками кобалофилинами, которые синтезируются эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ и слюнными железами. В двенадцатиперстной кишке этот комплекс разрушается, и витамин V_{12} соединяется с гастромукопротеидом (внутренним фактором Касла), который вырабатывается париетальными клетками фундального отдела желудка. Этот процесс лучше происходит в щелочной среде. В подвздошной кишке V_{12} связывается со специфическими рецепторами кишечной стенки. От количества рецепторов в эпителиальных клетках кишки зависит скорость поступления витамина в организм. Далее в крови витамин V_{12} соединяется с транскобаламинами I, II и III (больше с II). Часть витамина V_{12} соединяется с транскобаламином II и доставляется в печень и костный мозг (поступивший в костный мозг используется для кроветворения, поступивший в печень депонируется). Печень является главным депо витамина V_{12} в организме. Следует добавить, что при приеме большой дозы витамина его всасывание может происходить и без внутреннего фактора.

Выделяется витамин V_{12} в основном с желчью и калом. Существует кишечно-печеночный кругооборот витамина V_{12} в организме: примерно $3/4$ выделяемого с желчью витамина V_{12} вновь реабсорбируются, а его неактивные аналоги ($1/4$)

удаляются. Активные кобаламины и неактивные аналоги секретируются в желчных путях и затем перевариваются в двенадцатиперстной кишке панкреатическими ферментами, далее активные кобаламины реабсорбируются, а неактивные аналоги экскретируются. Если кишечно-печеночный кругооборот прерывается, то нарушается всасывание витамина, что приводит к расходу запасов витамина в организме.

В настоящее время В₁₂-дефицитная анемия успешно лечится введением витамина В₁₂ парентерально, и достигнутая ремиссия поддерживается пожизненным введением этого препарата.

В₁₂-дефицитная анемия и дефицит витамина В₁₂ до настоящего времени остаются тождественными понятиями для большинства врачей нашей страны, в т. ч. и для гематологов.

В классическом варианте никаких особых сложностей с диагностикой и лечением В₁₂-дефицитной анемии не возникает. Диагноз дефицита витамина В₁₂ основывается на сочетании характерной клинической картины и данных лабораторного исследования: панцитопения, обнаруживаемая в крови, макроцитарный характер анемии, мегалобластное кроветворение в костном мозге. До последнего времени достоверными критериями диагноза В₁₂-дефицитной анемии являлись только данные костномозгового кроветворения. Однако появившаяся возможность количественного определения уровня витамина В₁₂ в крови позволила диагностировать дефицит витамина В₁₂ значительно более простым для больного способом и выявить не только факт недостатка витамина, но и оценить имеющийся дефицит с количественной точки зрения.

В Санкт-Петербургском городском консультативном диагностическом центре № 1 клиническая лаборатория оснащена современным лабораторным оборудованием. Работает японский гематологический анализатор (Sysmex XT-2000j), который позволяет оценить клинический анализ крови по 31 параметру. Биохимические анализаторы ADVIA-1650 (Bayer) и Modular P (Roche) определяют более 40 показателей крови, в т. ч. содержание сывороточного железа, трансферрина, растворимого рецептора трансферрина и др. Содержание витамина В₁₂, фолатов, ферритина в крови определяется на высокочувствительных анализаторах, работающих по принципу иммунохемилюминесценции — Access (Beckman), Elecsys (Roche) и Modular E (Roche). Нормальный уровень витамина В₁₂ в крови, определяемый методами, используемыми в лаборатории ГКДЦ № 1, составляет 197–867 пг/мл.

Считается, что для полноценного лабораторного подтверждения дефицита витамина В₁₂ необходимо, кроме установления сниженного уровня витамина в крови, дополнительное исследование уровня гомоцистеина (5,4–13,9 мкм/л), метилмалоновой кислоты (73–271 нм/л), транскобаламина и фолиевой кислоты. В клинической практике определение уровня витамина В₁₂ в крови может быть достаточным самостоятельным ориентиром, снижение в крови его уровня ниже нормального можно считать довольно точным критерием нехватки витамина в организме. По данным Майкл Дж. Роуз и Нэнси Берлинер (2000),¹¹ содержание кобаламина в сыворотке крови обычно точно отражает его запасы в организме и только примерно у 5 % больных клинические, неврологические, морфо-гематологические проявления дефицита витамина В₁₂ наблюдаются при его содержании в крови еще в пределах нижней границы нормы. Именно у таких больных для постановки диагноза дефицита В₁₂ авторы рекомендуют дополнительно определять содержание гомоцистеина и метаболитов метилмалоновой кислоты в крови. Повышение

уровня этих показателей является подтверждением наличия дефицита витамина В₁₂.

За два года работы в нашей лаборатории было проведено более 1600 исследований содержания витамина В₁₂ в сыворотке пациентов, наблюдавшихся в поликлинике и стационаре. Из них предметом нашего исследования стала группа больных со снижением показателя витамина В₁₂ в крови менее 190 пг/мл (норма 197–867 пг/мл). Оценивались лабораторные данные и наличие сопутствующей соматической патологии в настоящее время и в анамнезе.

Средний возраст больных в нашей группе составил 61,8 года с колебаниями от 27 до 86 лет, из них 85,7 % приходилось на женщин. Сопоставление этих данных с данными мировой статистики показывает, что средний возраст больных нашей группы (61,8 года) примерно соответствует среднему европейско-американскому возрасту больных с В₁₂-дефицитной анемией (60,5 года), в то же время превалирование женщин над мужчинами в нашем исследовании составило 5:1, а не 1,4–1,6:1, как в развитых странах.

Средний уровень витамина В₁₂ у наших больных с дефицитом В₁₂ составил 119 пг/мл (2–190 пг/мл). В зависимости от уровня снижения содержания витамина В₁₂ больных условно можно разделить на группы (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от уровня витамина В₁₂

Степень дефицита	Содержание витамина В ₁₂ , пг/мл	Число больных, n (%)
Легкая	190–151	57 (34,5)
Средняя	150–101	53 (32,0)
Тяжелая	100–51	27 (16,5)
Очень тяжелая	< 50,0	19 (11,5)

Как видно из таблицы, тяжелая степень дефицита витамина В₁₂ (< 100 пг/мл) определялся у 1/3 (28 %) наших амбулаторных больных.

Результаты лабораторного обследования больных с дефицитом витамина В₁₂ представлены в табл. 2.

Из представленных данных видно, что показатели красной крови (содержание гемоглобина, число эритроцитов, ретикулоцитов, а также расчетные индексы гематологического анализатора) значительно варьировали. На основании показателя гемоглобина все больные были разделены на 4 группы (табл. 3).

Таблица 2. Данные лабораторного обследования больных

Показатель	Среднее значение	Диапазон	Норма	Число исследований
Гемоглобин, г/л	107,9	53,0–165,0	117,0–167,0	165
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,6	1,3–5,3	3,7–5,1	165
Ретикулоциты, %	1,8	0,3–8,1	0,5–1,5	84
MCV, фл	94,5	61,8–136,0	76,0–95,0	165
MCH, пг	31,4	16,2–46,0	27,0–31,0	165
MCHC, г/дл	32,8	23,6–37,5	32,0–38,0	165
RDW-CV, %	16,8	11,6–28,1	11,5–14,5	130
RDW-SD, фл	56,8	38,9–108,0	37,0–54,0	130
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4,9	2,3–12,9	4,0–8,0	165
Нейтрофилы, %	55,6	26,0–80,0	51,0–77,0	165
Лимфоциты, %	32,3	4,0–63,0	25,0–38,0	165
Эозинофилы, %	2,7	0,0–15,0	1,0–5,0	165
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	238,6	54,0–686,0	170,0–360,0	162
Витамин В ₁₂ , пг/мл	119,0	190,0–2,0	197,0–866,0	165
Фолиевая кислота, нг/мл	6,2	1,17–12,9	2,1–9,0	27
Железо, мкмоль/л	15,0	0,8–50,9	6,6–30,1	158
Билирубин, мкмоль/л	14,7	10,0–131,0	< 17,1	115
ЛДГ, ЕД/л	708,0	180,0–6709,0	170,0–480,0	84
Гаптоглобин, г/л	0,96	0,01–3,1	0,3–2,0	46

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от уровня гемоглобина

Уровень гемоглобина	Показатель гемоглобина, г/л	Число больных, n (%)
Нормальный	> 120	56 (34,0)
Легкое снижение	119–90	77 (47,0)
Снижение средней тяжести	89–70	24 (14,5)
Снижение тяжелой степени	< 70	8 (4,5)

Анализ распределения больных свидетельствует о том, что при выявленном дефиците витамина В₁₂ у 1/3 больных содержание гемоглобина было в пределах нормы, у 50 % отмечалось легкое его снижение, у 14,5 % — анемия средней тяжести и только у 4,5 % — анемия была тяжелой. Представленные результаты позволяют полагать, что больные с классической тяжелой В₁₂-дефицитной анемией — это лишь очень небольшая часть пациентов, страдающих от дефицита витамина В₁₂ («маленькая вершина большого айсберга»). Вероятно, клинические проявления являются результатом длительно существующего, нераспознанного на протяжении лет и не компенсированного дефицита витамина В₁₂.

Полученные данные послужили основанием для проведения последующего анализа. Были сопоставлены показатели содержания гемоглобина в зависимости от уровня снижения витамина В₁₂ (табл. 4).

Таблица 4. Показатели гемоглобина у больных с различным уровнем дефицита витамина В₁₂

Уровень витамина В ₁₂	Число больных	Hb > 120 г/л	Hb 119–70 г/л	Hb < 70 г/л
< 100 пг/мл	55	14 (27 %)	35 (62 %)	6 (11 %)
> 100 пг/мл	110	42 (38 %)	66 (60 %)	2 (2 %)
Всего	165	56 (34 %)	101 (61 %)	8 (5 %)
<i>p</i>		< 0,05	> 0,05	< 0,05

Представленные данные позволили установить, что у больных с выраженным дефицитом витамина В₁₂ глубокая анемия (гемоглобин менее 70 г/л) наблюдалась достоверно чаще, а нормальный уровень гемоглобина реже, чем в случаях умеренного и легкого дефицита витамина (100–190 пг/мл).

Однако в части случаев выраженный дефицит витамина В₁₂ не сопровождался анемией (14 пациентов) или степень снижения гемоглобина была умеренной.³⁵ Более того, при уровне витамина менее 50 пг/мл у 3 из 16 больных уровень гемоглобина оставался в пределах нормы. При уровне витамина В₁₂ 24–30 пг/мл (13 случаев) анемия определялась у всех пациентов, но у 5 — в легкой степени.

Приведенные данные позволяют констатировать, что **дефицит витамина В₁₂ не всегда приводит к развитию анемии, степень дефицита витамина далеко не всегда соответствует степени тяжести анемии, дефицит витамина В₁₂ не является синонимом анемии.**

Анализ лабораторных данных больных с уровнем витамина В₁₂ 140–190 пг/мл показал, что в этих случаях, В₁₂-дефицитной анемии практически не бывает. Причиной снижения гемоглобина у пациентов этой группы является, как правило, дефицит железа.

До настоящего времени остается неясно, почему при одинаковом дефиците витамина В₁₂ в крови у одних больных развивается анемия, а у других сохраняется нормальный уровень гемоглобина. И у нас нет единственного ответа на этот вопрос. В попытке разобраться мы выделили для дополнительного анализа 38 больных со значительным дефицитом витамина В₁₂ (< 90 пг/мл). Они были разделены на две группы в зависимости от уровня гемоглобина: менее 90 г/л и нормальное содержание.

В 1-ю группу вошло 22 больных, в среднем содержание гемоглобина у них составило 74 г/л, а объем эритроцитов был существенно повышен — 112,7 фл. По сути это были пациенты с характерной клинической картиной В₁₂-дефицитной анемии. Во 2-ю группу вошло 16 человек без анемии (гемоглобин в среднем по группе — 127,7 г/л, MCV — 103,9 фл). Результаты лабораторного обследования больных обеих групп представлены в табл. 5.

Таблица 5. Показатели крови больных с дефицитом витамина В₁₂ менее 90 пг/мл

Группа больных	В ₁₂ , пг/мл	Ретикулоциты, %	Железо, мкмоль/л	Билирубин, мкмоль/л	Гаптоглобин, г/л	ЛДГ, ЕД/л
1-я	48,6	3,78	26,5	29,9	0,39	2216
2-я	59,6	0,9	19,9	13,7	0,95	337,6

Проведенный статистический анализ не выявил существенных различий показателей в обеих группах, за исключением ЛДГ. У больных с анемией активность ЛДГ была достоверно выше ($p < 0,05$). Другие параметры — показатели билирубина, железа, число ретикулоцитов — имели тенденцию к повышению, а уровень гаптоглобина — к снижению у больных 1-й группы по сравнению со 2-й.

Дефицит витамина В₁₂, вызывающий нарушение созревания предшественников эритропоэза в костном мозге и развитие кроветворения по неэффективному типу, является причиной анемии. Можно предположить, что не только сам по себе дефицит витамина В₁₂, но и присоединившийся гемолиз определяют возникновение анемии и скорость ее нарастания. Ведь дефицит витамина В₁₂ не является острой ситуацией, а развивается постепенно, в течение многих лет. Вероятно, с какого-то критического уровня снижения содержания витамина в крови (судя по нашим данным, этот пороговый уровень ниже 130–140 пг/мл и, вероятно, относительно индивидуален для каждого) может присоединиться гемолитический компонент, сначала лабораторно неопределяемый (латентный). Длительность этого периода латентного гемолиза у больных может значительно различаться. Уровень гемоглобина может долго оставаться в пределах нормы, несмотря на усугубляющийся дефицит витамина и нарастающий макроцитоз эритроцитов. Кстати, и в нашей группе больных без анемии отмечается выраженный макроцитоз эритроцитов (103,9 фл). Мы предполагаем, что спровоцировать или усилить медленный темп гемолиза, вероятно, может любое интеркуррентное заболевание, операция, травма, да и постепенно нарастающий дефицит витамина — «переход количества в качество». По нашим данным, анемия отмечалась у всех больных при уровне витамина В₁₂ в крови менее 24,9 пг/мл, но этот пороговый уровень крайне индивидуален. Нередко больные сами отмечают, что плохо себя чувствуют последние 1–2 мес., 3 года после того, как перенесли простудное заболевание, обострение бронхита, операцию и др. А с ускорением темпа гемолиза развивается классическая картина В₁₂-дефицитной анемии. Известны случаи ремиссии В₁₂-дефицитной анемии на фоне терапии кортикостероидами. В подобных случаях не купируется дефицит витамина, но удаляется гемолитическая составляющая анемии.

Объем эритроцитов в определенной степени коррелирует с уровнем витамина В₁₂. На рис. 1 отражена зависимость MCV и показателей витамина В₁₂.

На представленном рисунке видно, что, несмотря на широкую полосу распределения графических точек, отчетливо прослеживается обратно пропорциональная зависимость между показателями витамина В₁₂ и размерами эритроцитов: чем ниже содержание уровня витамина В₁₂, тем более выражен макроцитоз эритроцитов.

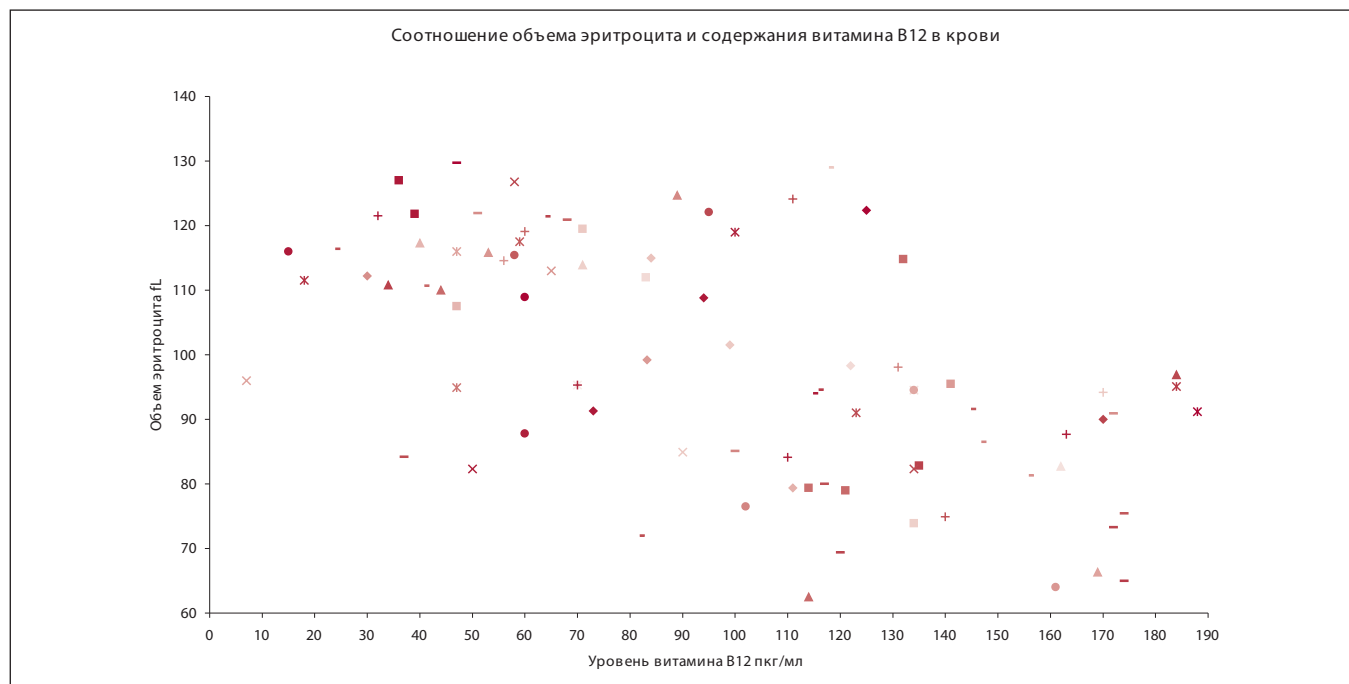


Рис. 1. Распределение больных с различным объемом эритроцитов в зависимости от уровня дефицита витамина В₁₂

Связь между показателями уровня дефицита витамина В₁₂ и величиной эритроцитов представлена в табл. 6.

Таблица 6. Показатели объема эритроцитов (MCV) при различных уровнях дефицита витамина В₁₂

Уровень витамина В ₁₂ , пкг/мл	MCV, фл
< 50	112,1 ± 7,6
51–100	108,1 ± 8,7
101–150	93,6 ± 9,8
151–190	79,8 ± 8,1

Как видно из представленных данных, по мере снижения содержания витамина В₁₂ нарастает макроцитоз эритроцитов.

В основном макроцитоз эритроцитов отмечался при уровне витамина В₁₂ в крови менее 100 пкг/мл, в остальных случаях мог определяться нормоцитоз или микроцитоз. В среднем по группе макроцитоз эритроцитов наблюдался у 41,8 % (69), нормоцитоз у 39,2 % (65) и микроцитоз у 19 % (31) больных.

На объем эритроцитов кроме уровня витамина В₁₂ влияет также и содержание железа в клетках. При нормальном уровне сывороточного железа выраженный макроцитоз эритроцитов (более 110 фл) отмечался уже при уровне витамина В₁₂ в крови 130 пкг/мл, в то время как при снижении показателя железа микроцитоз эритроцитов выявлялся даже при выраженном дефиците витамина — 73 пкг/мл. Эти данные подчеркивают важность применения автоматических гематологических анализаторов в практической работе, благодаря которым определяется объем эритроцитов и разброс клеток по величине (RDW). Увеличение RDW свидетельствует о наличии фракции нормо- и/или микроцитов.

Таким образом, можно заключить, что макроцитоз эритроцитов является более четким критерием наличия дефицита В₁₂, чем уровень гемоглобина. Нормоцитоз и микроцитоз эритроцитов не исключают наличия дефицита витамина В₁₂, если у больного имеется выраженный дефицит железа.

Показатель числа лейкоцитов в среднем по группе был в пределах нормы и составил $4,9 \times 10^9$ /л. Однако нейтропения была выявлена у $1/3$ (48) пациентов, из них ниже 3×10^9 /л — у 16, ниже $2,5 \times 10^9$ /л — у 4.

При анализе зависимости нейтропении от уровня витамина В₁₂ в крови отмечено, что относительно чаще (57 % случаев) она встречалась в группе больных с уровнем витамина В₁₂ в крови менее 100 пкг/мл, по сравнению с остальными больными (18 %). Следует заметить, что у 6 пациентов при нормальных показателях красной крови нейтропения отмечалась на протяжении многих лет и послужила основным поводом для направления на консультацию к гематологу. После проведенной терапии число лейкоцитов нормализовалось.

Среднее число тромбоцитов у больных данной группы было в пределах нормы — 238×10^9 /л. Тромбоцитопения отмечалась у $1/4$ (26,5 %) пациентов. Относительно чаще тромбоцитопения встречалась при уровне витамина В₁₂ в крови менее 100 пкг/мл (37,9 %), чем при более высоких показателях (22 %) (табл. 7).

Таблица 7. Частота случаев цитопении у больных с разным уровнем витамина В₁₂

Показатель	Витамин В ₁₂ < 100 пкг/мл	Витамин В ₁₂ > 100 пкг/мл
Нейтропения	57 %	19 %
Тромбоцитопения	37,9 %	22 %

Выраженная тромбоцитопения менее (100×10^9 /л) определялась только в 12 (7,4 %) случаях. У 9 пациентов после лечения восстановилось нормальное число тромбоцитов, у 3 — тромбоцитопения оставалась после проведенной терапии. Вероятно, генез снижения числа тромбоцитов зависел не только от дефицита витамина В₁₂.

В последующем был проведен анализ клинической картины у обследованных больных. При этом обращали внимание на характер сопутствующей и перенесенной патологии. Мы попытались систематизировать нозологические формы, условно выделив три группы: патология ЖКТ, иммунная патология и группа прочих болезней (табл. 8).

Можно отметить, что наиболее частым было сочетание дефицита витамина В₁₂ с заболеванием щитовидной железы, желчнокаменной болезнью с произведенной холецистэктомией, склонностью к аллергическим реакциям, с бронхиальной астмой и фибромиомой.

Из данных в табл. 8 видно, что поражение ЖКТ и иммунная патология представлены у наших больных почти поровну,

Таблица 8. Анамнестические и сопутствующие заболевания, выявленные у больных с дефицитом В₁₂

Характер патологии	Число случаев	Число больных, %	Примечание
Патология желудочно-кишечного тракта			
Атрофический гастрит	41	24,8	
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка, дуоденит	22 всего, резекция желудка у 15 больных	13,3	Резекция выполнялась по поводу пенетрации язвы, перфорации, кровотечения
Желчнокаменная болезнь	33	20,0	Холецистэктомия выполнена у 78 % больных с сопутствующей желчнокаменной болезнью
Холецистэктомия	26	15,7	
Хронический холецистит	22	13,3	
Хронический панкреатит	12	7,2	
Острый гепатит А	12	7,2	
Малярия	11	6,6	Редкая для нашего региона патология!
Рак желудка	8	4,8	
Злоупотребление алкоголем	5	3,0	
Дивертикулез кишечника	4	2,4	
Рак прямой кишки	1	0,6	
Карциноид кишки	1	0,6	
Иммунная патология			
Патология щитовидной железы	81	49,0	С нарушением функции железы у каждого третьего больного (32,3 %)
Зоб (узловой, диффузный, диффузно-узловой)	55	33,8	Гипотиреоз у 25,5 %
Аутоиммунный тиреоидит	26	15,7	Гипертиреоз у 6,8 %
Аллергия, часто поливалентная	38	25,5	
Бронхиальная астма	17	11,7	
Полиартриты	12	7,8	
Витилиго	5	3,4	
Сахарный диабет типа 1	3	2,0	
Нейродермит	2	1,3	
Прочая патология			
Фибромиома матки	26	21,0	
Мочекаменная болезнь и пиелонефрит	13	8,9	
Инсульт	6	3,8	
Вегетарианство	3	2,0	
Сахарный диабет типа 2	4	2,5	

но, безусловно, «лидером» является заболевание щитовидной железы. О сочетании нарушения функций щитовидной железы и В₁₂-дефицитной анемии было известно давно, но столь высокая частота, выявленная в нашем исследовании, была неожиданной. Возможно, полученные данные обусловлены современной четкой диагностикой этих заболеваний. В нашем диагностическом центре работают мощное эндокринологическое отделение и лабораторная база, позволяющие полноценно обследовать больных с подозрением на наличие эндокринной патологии. Наши наблюдения подчеркивают необходимость тщательного эндокринологического обследования больных с выявленным дефицитом витамина В₁₂.

Из табл. 8 видно, что частота и другой иммунной патологии достаточно высока: аллергические проявления отмечались у 25,5 % больных, бронхиальная астма — у 11,7 %, полиартриты — у 7,8 %, витилиго — у 3,4 % (причем нередко с большой площадью кожных поражений), сахарный диабет типа 1 — у 2 % пациентов. Возможно, у этих больных имеет место какой-то общий дефект системы иммунитета, проявляющийся в нарушении толерантности к группе антигенов, обнаруженных в желудке, тканях щитовидной железы, поджелудочной железы и коже.

Что касается заболеваний ЖКТ, то подтвердились хорошо известные данные о сочетании В₁₂-дефицитной анемии с наличием атрофического гастрита, который отмечен, по данным гастроскопии, у 24,8 % больных. Процент больных оказался меньше, чем это предполагалось теоретически. Возможно, это связано с тем, что не каждый больной соглашался на проведение фиброгастроскопии, кроме того, исследования проводились в различных учреждениях города и в нашем распоряжении были только заключения, а не протоколы гастроскопии.

Обращает на себя внимание высокая частота патологии печени и желчных путей. У 13,3 % больных диагностирован хронический холецистит и у 20 % — желчнокаменная болезнь, причем у большинства пациентов с желчнокаменной болезнью была проведена холецистэктомия. Столь высокая взаимосвязь дефицита витамина В₁₂ и частоты холецистэктомии вполне объяснима. Патология желчных путей нарушает, а холецистэктомия, вероятно, прерывает кишечно-печеночный кругооборот витамина В₁₂. Уменьшается или прекращается реабсорбция витамина в кишечнике, бо́льшая часть витамина безвозвратно теряется с калом. Увеличение траты витамина приводит к убыстрению расхода запаса витамина в организме и, тем самым, провоцирует развитие его дефицита.

Можно считать, что холецистэктомия является фактором риска развития дефицита витамина В₁₂, причем практически не менее значимым, чем резецированный желудок. Удаление желчного пузыря должно быть строго аргументировано.

Следует отметить также достаточно высокий процент в анамнезе у наших больных острого гепатита (7,2 %) и малярии (6,6 %), притом, что малярия — это редкая для наших широт патология. Как правило, пациенты болели малярией в свои детские и юношеские годы, в годы Отечественной войны, в первые послевоенные годы. Вероятно, перенесенные инфекционные заболевания с поражением печени приводят к нарушению обмена и/или депонированию витамина В₁₂.

Язвенная болезнь отмечена у 22 больных, причем у большинства (15) из них была проведена резекция желудка по поводу различных причин: прободная язва, пенетрация язвы, язвенное кровотечение. Срок давности резекции желудка

колебался от 1 до 46 лет, в среднем резекция выполнена за 18 лет до обнаружения дефицита витамина В₁₂.

Опухоли желудка в анамнезе были у 4,8 % больных, по поводу которых проведена экстирпация желудка в срок от 2 до 6 лет, в среднем за 4 года до установления диагноза В₁₂-дефицитной анемии.

Разница в сроках развития анемии после оперативных вмешательств по поводу язвы и опухоли кроется в том, что после оперативного лечения язвы часть желудка остается и он выполняет частично свои секреторные функции, а после экстирпации желудка этого не происходит. Возможно, изначально у больных с опухолями имел место дефицит витамина В₁₂. У двух наших пациентов с опухолями желудка В₁₂-дефицитная анемия выявлена через 1–1,5 года после удаления желудка. Если бы исходно уровень витамина В₁₂ у этих больных был нормальным, то теоретически 1–1,5 года — недостаточный срок для развития данной анемии.

Хронический панкреатит отмечался у 7,2 % больных, что также не вызывает удивления — нарушение выработки панкреатических ферментов влияет на расщепление транскобаламинов и нарушает всасывание витамина В₁₂ в кишечнике, что способствует развитию анемии.

Из прочих заболеваний, сопутствующих дефициту витамина В₁₂, обращает на себя внимание наличие фибромиомы матки у 21 % женщин. Видимой причинной связи между двумя этими патологиями как будто нет. Однако в любом случае это важный факт. Анемия у женщины с фибромиомой матки и гиперменореей практически всегда считается железodefицитной, но для части больных, как оказывается, этот диагноз не является точным, а имеющийся дефицит витамина В₁₂ остается нераспознанным. Правда, дефицит витамина В₁₂ в этой группе больных, как правило, был неглубоким.

Следует сказать несколько слов о дифиллоботриозе и дефиците витамина В₁₂.

Это сочетание, классическое по описанию, очень редко встречается на практике. В обследованной нами группе таких больных не было, но вне группы было 3 пациента с четко установленными диагнозами анемии и гельминтоза, причем двое наблюдались в последние 1,5 года. Один из них — любитель сырой рыбной строганины и рыбы домашней засолки. Этот пример показывает, что и о такой возможной причине дефицита витамина В₁₂ даже в настоящее время забывать не стоит. В то же время у одной обследованной нами пациентки с установленным диагнозом дифиллоботриоза не было ни анемии, ни дефицита витамина В₁₂. Н. А. Алексеев⁴ в своей книге приводит данные I. Palva о том, что при инвазии широким лентецом только у 2 % пораженных отмечалась развернутая картина мегалобластной анемии. Некоторые признаки анемии отмечались у 9 % зараженных широким лентецом, а у 38 % — только субнормальное содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови. У остальных пораженных ни анемии, ни дефицита витамина не было.

Как известно, классическими признаками дефицита витамина В₁₂ являются полинейропатии и фуникулярный миелоз. В той или иной степени различные неврологические нарушения (головная боль, онемение, парестезии) можно выявить почти у всех больных с дефицитом витамина В₁₂, уже потому, что это, как правило, люди пожилого возраста с сочетанной соматической патологией, но выступающие на первый план неврологические нарушения встречаются не так часто. В нашей группе больных картина выраженного полиневрита наблюдалась всего у 6 больных. В то же время сравнительно часто отмечались явления глоссита (17 %). При этом у нескольких больных мучительный глоссит на протяжении месяцев и даже лет был единственным поводом для обращения к врачам самых разных специальностей.

Этим пациентам выставлялись разнообразные диагнозы — от аллергии на зубные протезы, аллергии на химические реактивы (больные меняли протезы, меняли место работы) до нарушения функции психики. Как правило, у этих больных анемии либо не было, либо она была легкой, чаще анемия была нормоцитарной и сочетанной по происхождению: легкий или средний дефицит витамина В₁₂ сочетался с разной степенью дефицита железа. В целом складывается впечатление, что выраженные неврологические нарушения чаще отмечаются при сохранном уровне гемоглобина, и такие больные практически не попадают к гематологам. Так, у 4 из 6 наших больных с яркими полиневритическими нарушениями, расцененными как полинейропатия (по сути, это была картина фуникулярного миелоза), уровень гемоглобина был нормальным (129–149 г/л). Уровень витамина В₁₂ у них был низким и составлял в среднем 65 пг/мл. После терапии витамином В₁₂ глоссит прошел у всех больных, а проявления полинейропатии у одной из больных полностью купировать не удалось. Вполне вероятно, что дефицит витамина В₁₂ с картиной фуникулярного миелоза — не такая редкая патология, но отсутствие характерных изменений со стороны крови, отсутствие настороженности врачей в этом вопросе крайне усложняют правильную постановку диагноза.

Важно помнить, что разнообразные нейропатии, наличие глоссита могут быть проявлениями дефицита витамина В₁₂ и при нормальном уровне гемоглобина.

Терапия В₁₂-дефицитной анемии известна уже несколько десятков лет, она полностью доказала свою эффективность и можно обсуждать только количественные параметры первичного и поддерживающего лечения. G. Richard Lee³ указывает следующий режим лечения: ежедневное внутримышечное введение 100 мкг цианокобаламина в течение 6–7 дней до появления ретикулоцитарного криза, после ретикулоцитарного криза еще 7–8 введений В₁₂ по 100 мкг, но уже через день, затем по 100 мкг 1 раз в 3–4 дня в течение 3 нед. Таким образом, суммарная доза цианокобаламина должна составлять 1,8–2 мг, введенные в течение 5–6 нед. Рекомендуемая им поддерживающая доза витамина В₁₂ составляет 100 мкг ежемесячно в течение всей жизни. Аналогичные рекомендации даны в классическом руководстве по гематологии И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева «Клиническая гематология» (1970).¹² Однако в последнее время гематологи привыкли к назначению больших доз витамина, и в методических рекомендациях 2003 г.¹³ «Мегалобластная анемия» ежедневная рекомендуемая доза вводимого цианокобаламина составляет до 600 мкг при средней длительности его введения 4–6 нед. Возникает вопрос: если у большинства больных нормализацию уровня витамина В₁₂ в крови можно поддерживать меньшими дозами, то зачем назначать большие дозы? Этот вопрос, несмотря на его кажущуюся незначительность, нуждается в исследовании, поскольку касается очень большого количества больных.

Большие дозы витамина В₁₂ (1000 мкг ежедневно) оправданы при наличии выраженных неврологических нарушений, картине фуникулярного миелоза. Поддерживающая терапия витамином В₁₂ проводится пожизненно ежемесячным введением препарата 200–500 мкг в нашей стране и 100 мкг в США и странах Европы. Мы наблюдали 4 больных, у которых даже стандартная терапия 500 мкг ежемесячно не позволяла поддерживать уровень витамина В₁₂ в пределах нормальных значений. Очевидно, нужны наблюдения в течение нескольких лет с ежегодным контролем уровня витамина В₁₂ в крови у больших групп больных, чтобы четко определить его необходимую поддерживающую дозу.

Существуют пероральные препараты витамина В₁₂ (Record В₁₂ Sigma-Tau), которые в нашей стране практически

не используются, хотя достаточно широко применяются в медицинской практике за рубежом, особенно для поддерживающей терапии. Однако появились данные о том, что даже длительный (11 мес.) прием перорального кобаламина, приводящий к повышению уровня витамина В₁₂ и снижению уровня метилмалоновой кислоты в крови, не обеспечивает нормализацию уровня гомоцистеина, в то время как назначение витамина В₁₂ парентерально быстро нормализовало содержание обоих метаболитов.¹⁴ По всей вероятности, пероральный прием витамина В₁₂ не может абсолютно заменить его парентеральное введение.

В современной научной медицинской литературе, в основном, в течение последних 5 лет о дефиците витамина В₁₂ пишется немало, но лишь единичные публикации касаются непосредственно В₁₂-дефицитной анемии.

Очень интересны работы, касающиеся распространенности дефицита витамина В₁₂ среди населения. Наше удивление частотой встречаемости дефицита витамина В₁₂ у наших пациентов совпадает с удивлением врачей, которые столкнулись с этой проблемой в своих странах. Так, S. Loikas и соавт.¹⁵ при изучении распространенности дефицита витамина В₁₂ у лиц старше 65 лет на юго-западе Финляндии (более 1000 обследованных) обнаружили дефицит у 12 % населения, преимущественно у мужчин. В 78 % случаев дефицит витамина В₁₂ до этого планового обследования выявлен не был и клинически не подозревался. Выясняя факторы риска развития дефицита витамина В₁₂ у этой группы населения, авторы отметили, что единственным статистически достоверным фактором риска был отказ от молочных продуктов: не употребляющие молочные продукты имеют в 2 раза больший риск развития дефицита витамина В₁₂ по сравнению с остальным населением этого возраста.

Практически аналогичные данные о распространенности дефицита витамина В₁₂ сообщают Н. Нип и соавт.,¹⁶ которые определяли уровень витамина В₁₂ у 1000 пациентов старше 75 лет и выявили сниженный уровень витамина у 13 % из них. Близкие результаты получены и в работе G. Robertson и соавт.,¹⁷ которые обследовали 421 больного с кардиоваскулярной патологией (215 мужчин и 206 женщин в возрасте от 30 до 90 лет, в среднем 66 лет) и обнаружили дефицит витамина В₁₂ у 73 из них, т. е. у 17 % обследованных больных. Дефицит витамина В₁₂ у этих пациентов также клинически не предполагался. Авторы статьи отметили еще один интересный факт: площадь каротидных атеросклеротических бляшек у этих больных имела обратную зависимость от уровня витамина В₁₂ в крови.

Таким образом, разные авторы констатируют неожиданно широкое распространение дефицита витамина В₁₂ среди населения разных стран, особенно в старшей возрастной группе. Дефицит витамина в абсолютном большинстве случаев не имеет четкой клинической картины и остается недиагностированным. Наше предположение, что в настоящее время дефицит витамина В₁₂ диагностируется лишь примерно у 15–20 % его носителей, вполне подтверждается этими публикациями. Можно предположить, что быстрое увеличение частоты дефицита витамина В₁₂ с возрастом является результатом каких-то закономерных механизмов старения: возможно, с возрастом снижается синтез кобалофилинов слюнными железами и слизистой оболочкой ЖКТ, снижается синтез фактора Касла, других мукопротеидов, что нарушает всасывание витамина В₁₂ и ускоряет развитие его дефицита. Кстати, может быть, значительная частота дефицита витамина В₁₂ при гипотиреозе обусловлена не только общностью патогенетического аутоиммунного механизма, но и просто повышенной сухостью слизистых оболочек при гипотиреозе, нарушающей усвоение витамина.

Основная масса научных публикаций последних лет, связанных с витамином В₁₂, а это сотни работ, посвящена тромбозам. Обсуждается связь риска возникновения тромбозов с уровнем содержания в крови фолатов, витамина В₁₂, гомоцистеина и возможными мутациями генов, кодирующих синтез ферментов, которые участвуют в биохимических реакциях взаимопревращения этих веществ. В 1994 г. было установлено, что повышение уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия) является независимым фактором риска тромбоза. Выделяют наследственную и приобретенную гипергомоцистеинемии. Наследственная форма обусловлена дефицитом или мутационными изменениями ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, среди которых как самую частую и клинически значимую расценивают мутацию С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), встречающуюся у 5 % населения. Однако подавляющее число случаев гипергомоцистеинемии приобретенные и обусловлено дефицитом в крови витамина В₁₂ и/или фолатов. Этот дефицит приводит к тому, что нарушается превращение гомоцистеина в метионин и неизрасходованный гомоцистеин накапливается в организме. Причем в последние годы основной причиной приобретенной гипергомоцистеинемии становится именно дефицит витамина В₁₂, т. к., в результате проводимой активной пропагандистской кампании фолиевая кислота интенсивно внедряется в пищевой рацион жителей Европы и США и, таким образом, ее дефицит компенсируется.

В многочисленной литературе приводятся как описания отдельных случаев, демонстрирующих сочетание классической В₁₂-дефицитной анемии с тромбозами, так и результаты научно-исследовательских работ, посвященных изучению этой проблемы.

Так, A. Kharçahi и соавт.¹⁸ описали 2 случая тяжелой анемии Бирмера (у больных 24 и 35 лет) с массивными венозными тромбозами верхней полой вены, глубокой бедренной вены, рассматривая их как связь с дефицитом витамина В₁₂, приводящего к гипергомоцистеинемии и далее — к тромбозам. E. Kjøpel и соавт.¹⁹ описывают случай тромбоэмболии легочной артерии у женщины 46 лет. При обследовании у больной были выявлены гетерозиготные мутации генов уротромбина и *MTHFR*, гипергомоцистеинемия, снижение уровня витамина В₁₂ и ферритина. Авторы статьи считают, что гипергомоцистеинемия, обусловленная дефицитом витамина В₁₂, повлияла на возникновение тромбоза.

M. Vagrios и соавт.²⁰ описывают двух больных с венозными тромбозами, у которых при обследовании выявлен дефицит витамина В₁₂. Эти авторы также полагают, что дефицит В₁₂ приводит к гипергомоцистеинемии, которая, в свою очередь, является пусковым механизмом процесса тромбообразования.

A. F. Remacha и соавт.²¹ ретроспективно оценили риск тромбоза у 193 больных с дефицитом В₁₂ по сравнению с контрольной группой из 87 человек. Оказалось, что частота тромбозов у лиц с В₁₂-дефицитом была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе. Авторы отмечают, что 85 % этих тромбозов случились в течение 2 лет, предшествующих установлению диагноза дефицита В₁₂, т. е. в период углубления дефицита витамина В₁₂ и накопления гомоцистеина.

E. Oger и соавт.²², обследовав 467 больных с глубокими венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями, также отметили, что дефицит витамина В₁₂ и гипергомоцистеинемия являются факторами риска венозных тромбозов. E. Zittan и соавт.²³ обследовали 360 здоровых лиц с целью выяснить возможные связи между гомозиготностью по гену *MTHFR* с мутацией в С677Т, дефицитом витамина В₁₂ и дисфункцией эндотелия. Выяснилось, что частота изучаемых

мой гомозиготности равна 18,6 %. Дефицит витамина В₁₂ у гомозигот определялся в 4,2 раза чаще, чем у гетерозигот. Дисфункция эндотелия выявлялась у всех гомозигот, но при сочетании гомозиготности с дефицитом витамина В₁₂ дисфункция эндотелия была выражена значительно больше и купировалась после терапии витамином В₁₂ и фолатами.

Мы в своей работе не выясняли взаимосвязи уровня витамина В₁₂ и гомоцистеина в крови, поскольку до последнего времени в нашей лаборатории гомоцистеин не определяли. После появления такой возможности у двух мужчин 67 и 71 года, обследуемых по поводу тромбоза легочной артерии, была выявлена гипергомоцистеинемия, а вслед за этим и дефицит витамина В₁₂. Причем у одного из пациента было лишь легкое снижение уровня В₁₂, а у второго — низкое его содержание (52 пг/мл). Ни у одного из больных клинических признаков дефицита витамина В₁₂ не было и уровень гемоглобина был в пределах нормы (140–150 г/л).

Следует также отметить, что частота инсульта как сопутствующей патологии в нашей группе больных составила 3,8 % и сначала мы не обратили на это внимания. Теперь мы полагаем, что это не случайная цифра, а, возможно, еще одно подтверждение наличия повышенного риска тромбоза при дефиците витамина В₁₂.

В₁₂-дефицит и деменция — вторая по частоте тема после тромбозов, обсуждаемая в научных публикациях. Описываются отдельные клинические наблюдения острых психических изменений, которые, по мнению авторов, были связаны с глубоким дефицитом витамина В₁₂, а также публикуются работы, посвященные изучению возрастной деменции и возможной роли в этой патологии гомоцистеина, фолатов, витамина В₁₂ и их метаболитов. Данные противоречивы, но все-таки прослеживается некоторая тенденция.

Так, S. Srikanth и соавт.²⁴ описали 129 больных с острой деменцией. У 24 пациентов деменция оказалась обратимой. У 5 из 24 больных с обратимой острой деменцией оказался низким уровень витамина В₁₂, хотя по клиническим признакам его дефицит не подозревался. Деменция, по наблюдению авторов, купировалась применением В₁₂.

С. Durand и соавт.²⁵ описали больную 64 лет с острым психозом, у которой была выявлена легкая анемия с уровнем гемоглобина 114 г/л и очень низкий уровень витамина В₁₂ в крови — 52 пг/мл. Назначение витамина В₁₂ купировало психоз. В дальнейшем у женщины был выявлен и гипотиреоз.

K. L. Tucker и соавт.²⁶ в своей работе отметили, что высокий уровень гомоцистеина и низкий уровень витамина В₁₂ ассоциируются с нарушением когнитивных функций у пожилых мужчин.

M. Folstein и соавт.²⁷ также сообщают о высоком уровне гомоцистеина при цереброваскулярной патологии, психической депрессии и обсуждают возможную «гипергомоцистеиновую» гипотезу возникновения депрессии.

H. Hin и соавт.¹⁶ выявив у 13 % из 1000 обследованных дефицит витамина В₁₂, показали, что низкий уровень витамина в крови ассоциировался с расстройством памяти и депрессией.

С. McCracken и соавт.²⁸ в своем исследовании с участием 84 больных отметили, что увеличение в крови метаболитов, возникающих при дефиците витамина В₁₂, таких как метилмалоновая кислота, было четко связано с нарушением когнитивных функций у пожилых больных, а M. S. Mogris и соавт.²⁹ выявили, что при низком уровне витамина В₁₂ высокий уровень фолатов ассоциировался с когнитивными нарушениями, а при нормальном уровне В₁₂ высокий уровень фолатов связан с защитным действием против нарушений функции мозга. Это означает, что перед применением фо-

латов надо либо исследовать уровень витамина В₁₂ в крови, либо назначать витамин В₁₂. Однако S. G. Eussen и соавт.³⁰ отметили, что даже нормализация уровня витамина В₁₂ в крови после лечения не улучшала когнитивных функций у этих больных. Как известно, и нейропатия при фуникулярном миелозе не всегда обратима, несмотря на купирование дефицита витамина В₁₂ после лечения. В этой области еще очень много неясного. Пока можно лишь сказать, что многие авторы отмечают участие витамина В₁₂, фолатов, метаболитов их обмена в нарушении деятельности головного мозга, развитии острых психозов и возрастной деменции. Причем часто наблюдается корреляция между снижением уровня витамина В₁₂ и повышением уровня гомоцистеина в крови с выраженностью ментальных нарушений.

Существует еще один вопрос: насколько обосновано встречающееся в среде медицинского персонала убеждение, что витамин В₁₂ стимулирует развитие опухоли и его назначение опасно?

В нашей группе больных диагноз В₁₂-дефицитной анемии был установлен у 8 больных, ранее прооперированных по поводу рака желудка. Что касается опухолей, возникших после проведения терапии витамином В₁₂, в нашей группе больных мы знаем о троих, у которых появились злокачественные образования через 2–2,5 года после лечения и получения полной ремиссии анемии. Это больные 65–75 лет, две женщины и один мужчина с классической картиной В₁₂-дефицитной анемии, с очень низким уровнем витамина В₁₂ в крови (37–60 пг/мл). Выявленные опухоли — это рак молочной железы, рак матки, рак предстательной железы. Трудно сказать, случайно ли появление этих опухолей.

За последние 10 лет публикаций, касающихся возможной связи между витамином В₁₂ и опухолевым процессом, мало, и мы не обнаружили работ о провоцирующем или стимулирующем развитии опухоли действии витамина В₁₂. В основном опубликованные работы посвящены изучению соотношения дефицита витамина В₁₂ и риска развития различных злокачественных опухолей.

Так, S. E. Vollset и соавт.³¹ изучали связь риска развития рака желудка с уровнем в крови фолатов и витамина В₁₂. Проведено большое рандомизированное исследование (247 больных и 631 — в контрольной группе), и результаты его показали, что уровень фолатов в крови не имел значения в развитии рака желудка, но отмечалось повышение риска развития рака желудка при низком уровне витамина В₁₂ в крови. Более того, Д. Коэн.³² в своей работе приводит данные о том, что у больных с В₁₂-дефицитной анемией рак желудка встречается в 20 раз чаще, чем у пациентов без этого дефицита. В связи с этим больным пернициозной анемией обязательно проводится фиброгастроскопия.

E. Schemhammer и соавт.³³ исследовали связь риска развития рака поджелудочной железы с уровнем в крови фолатов, витамина В₆, В₁₂, гомоцистеина в большой когорте больных (208 больных и 623 — в контрольной группе). Авторы не нашли статистически значимой ассоциации между риском развития рака поджелудочной железы и уровнем перечисленных выше компонентов в крови у всех больных в целом, но отметили наличие обратной зависимости между уровнем витаминов в крови и раком у пациентов, не принимавших мультивитамины, и отсутствие такой зависимости у принимавших витамины. Таким образом, повышенный риск развития рака поджелудочной железы ассоциируется с дефицитом витаминов.

W. H. Xu и соавт.³⁴ в большом исследовании (1204 больных и 1212 — в контрольной группе) выявили четкую обратную корреляцию между диетой, богатой фолатами, и риском развития рака эндометрия и предположили, что

прием фолатов может не только уменьшить риск развития рака эндометрия, но и модифицировать эффект влияния гена *MTHFR*, мутации которого ассоциированы с риском развития опухолевого процесса.

М. Laious и соавт.,³⁵ проведя большое проспективное исследование (1812 женщин с раком молочной железы и 63 739 — в контрольной группе), выяснили, что прием высоких доз фолатов был связан с уменьшением риска развития рака молочной железы и что эта тенденция усиливалась при добавлении к приему фолатов витамина B_{12} .

У. Lim и соавт.³⁶ также отметили наличие обратной ассоциации между диетой, богатой витамином B_{12} , и частотой неходжкинских лимфом у курящих. Авторы предположили, что обогащение диеты высокими дозами витамина B_{12} может играть некоторую предупредительную роль в отношении развития лимфом.

Данные этих работ, может быть, не слишком весомы, но все-таки прослеживается тенденция того, что скорее дефицит витаминов, чем их избыток, может являться одним из факторов риска опухолевого процесса.

Кроме перечисленных выше проблем, в литературе достаточно много публикаций, посвященных развитию дефицита витамина B_{12} при приеме гипогликемизирующего препарата метформина, назначаемого широко во всем мире по поводу сахарного диабета типа 2. Метформин (синонимы: Гликомет, Глиформин, Дианормет, Сиофор, Глюкофаг, Метфогамма), относящийся к препаратам класса бигуанидов, как оказалось, нарушает всасывание витамина B_{12} , и снижение уровня последнего в крови статистически достоверно зависит от дозы и длительности приема препарата. М. Romgchainedcha и соавт.³⁷ отметили, что метформин у больных сахарным диабетом типа 2 уменьшает содержание витамина B_{12} в крови и эти пациенты нуждаются в поддерживающей терапии витамином. Т. S. Callaghan и соавт.³⁸ также выявили связь дефицита витамина B_{12} в крови с длительной терапией метформином. R. L. Ting и соавт.³⁹ установили, что у больных сахарным диабетом, получавших метформин, снижение уровня витамина B_{12} в крови статистически достоверно зависело от дозы и длительности приема препарата. Н. J. Lin⁴⁰ сообщают о мужчине, принимавшем метформин по поводу сахарного диабета в течение 6 лет, у которого развился дефицит витамина B_{12} и венозный тромбоз.

Авторы советуют внимательнее контролировать показатели крови больных, длительно получающих метформин, и рекомендуют проводить профилактическую поддерживающую терапию витамином B_{12} , чтобы избежать развития анемии, тромбозов, ментальных нарушений.

Интересную работу опубликовали М. С. Magino и соавт.⁴¹ Они обследовали 62 пожилых больных с B_{12} -дефицитом, страдающих гастритом с наличием инфекции *Helicobacter pylori*. После проведения курса терапии по эрадикации хеликобактерий авторы обнаружили увеличение в крови уровня витамина B_{12} и уменьшение уровня гомоцистеина. Можно предположить, что *H. pylori* являются конкурентным потребителем витамина B_{12} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит витамина B_{12} — далеко не такая редкая патология, как это представлялось раньше. Ее частота увеличивается с возрастом, достигая 12–17 %, а может быть, и больше в самой старшей возрастной группе (> 70 лет).

Дефицит витамина B_{12} не является случайной изолированной патологией. Нарушения иммунной системы, патология ЖКТ, неясные пока механизмы старения являются причинами развития его дефицита. К ним относятся аутоиммунные болезни (патология щитовидной железы, бронхиальная астма, аллергические реакции) и патология ЖКТ (хронический гастрит, опе-

рированный желудок по поводу язвы или опухоли, хронический панкреатит, холецистит, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, гепатит А, малярия). Патологические процессы могут сочетаться в различных вариантах, способствуя ускорению развития дефицита витамина. **Холецистэктомия является таким же фактором риска развития дефицита витамина B_{12} , как и резецированный желудок.**

Дефицит витамина B_{12} не является синонимом анемии, более того, анемия — по-видимому, не самое частое его проявление. И поэтому в большинстве случаев (до 80 %) дефицит витамина B_{12} остается недиагностированным. Особенно это касается больных старшей возрастной группы.

Нет строгой параллели между уровнем витамина B_{12} в крови, наличием анемии и степенью ее тяжести. Но при уровне витамина B_{12} менее 24 пг/мл анемия разной степени отмечалась у всех больных, а при уровне более 140 пг/мл анемии, связанной с дефицитом B_{12} , практически не бывает.

Можно полагать, что классическая B_{12} -дефицитная анемия — это результат нераспознанного и длительного дефицита витамина B_{12} , который осложнился гемолизом дефектных эритроцитов.

Более четкая зависимость отмечается между показателями эритроцитарных индексов, в первую очередь MCV, и степенью дефицита витамина B_{12} . Наличие макроцитоза (или только тенденции к макроцитозу) может быть первым признаком дефицита витамина B_{12} в крови при нормальном уровне гемоглобина. Это показывает важность исследования крови на гематологическом анализаторе.

Необходимо помнить, что при наличии выраженного дефицита железа нормоцитоз и даже микроцитоз эритроцитов не исключают возможности наличия дефицита витамина B_{12} и поэтому следует обращать внимание на соотношение числа эритроцитов, показателей MCV и сывороточного железа. При несоответствии имеющихся данных показано определение в крови уровня витаминов.

Иногда дефицит витамина B_{12} проявляется только лейкопенией в клиническом анализе крови.

Наличие различной нейропатии, глоссита может быть проявлением дефицита витамина B_{12} и при нормальном уровне гемоглобина.

Анемия у женщины с фибромиомой и гиперменореей не всегда только железodefицитная. И если у женщины с этой патологией есть еще и патология щитовидной железы и/или патология печени и желчных путей, аллергия, бронхиальная астма, следует подумать и о возможном дефиците витамина B_{12} .

Фактором риска развития дефицита витамина B_{12} могут быть различные лекарственные препараты. Гипогликемизирующий препарат метформин (бигуанид) вызывает развитие дефицита витамина B_{12} , зависящего от дозы и длительности приема препарата. Больным, принимающим метформин, показано периодическое назначение витамина B_{12} для профилактики его дефицита.

Широко распространенный и недиагностируемый дефицит витамина B_{12} представляется важной медико-биологической, а может быть, и медико-социальной проблемой. Нераспознанный латентный дефицит витамина, приводящий к гипергомоцистемии, является фактором риска развития тромбозов, прогрессирования атеросклероза, возможно, вносит свой вклад в развитие старческой деменции. Не исключено также, что дефицит витамина B_{12} является дополнительным фактором риска развития опухолевого процесса. **Таким образом, дефицит витамина B_{12} , сам по себе являясь «осложнением» или «спутником» возраста и болезней, становится, в свою очередь, фактором, ускоряющим старение и укорачивающим жизнь.**

Определение уровня витамина B_{12} в крови должно стать скрининговым исследованием для больных с характерной

клинической патологией и в старшей возрастной группе. Это исследование должно стать широкодоступным для практического здравоохранения.

Лечение дефицита витамина В₁₂ общеизвестно и не сложно, и пока рекомендуется назначать витамин В₁₂ парентерально. Можно обсуждать лишь вопрос о дозе витамина на курс лечения и терапию поддержания.

Кроме того, желателен и контроль уровня витамина В₁₂ в крови в процессе поддерживающей терапии, может быть, 1 раз в 1,5–2 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Addison T. Anemia-Disease of the Suprarenal Capsules. London Med. Gazette 1849; 1: 517–8.
2. Biermer A. Uber eine Form von progressiver pernicioser Anemie. Correspondenzbl. Schweiz. Arzte. 1872; 2: 15.
3. Lee G. R. Pernicious anemia and other causes of vitamin В₁₂ deficiency. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. 1998; 941–64.
4. Алексеев Н. А. Анемии. СПб.: Гиппократ, 2004.
5. Minot G. R., Murphy W. P. Treatment of pernicious anemia by a special diet. JAMA 1926; 87: 470.
6. Castle W. B. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. Am. J. Med. Sci. 1929; 178: 748–64.
7. Rickes E. L. Crystalline vitamin В₁₂. Science 1948; 107: 396; 1950; 112: 354.
8. Smith E. L. Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver. Nature 1948; 161: 638.
9. Castle W. B. The conquest of pernicious anemia. In: Blood, Pure and Eloquent. M. M. Wintrobe (ed.). New York: McGraw-Hill, 1980.
10. Maugh T. H. Vitamin В₁₂ after 25 years, the first synthesis. Science 1973; 179: 266.
11. Роуз М. Дж., Берлинер Н. Эритроциты. В кн.: Патофизиология крови. Ф. Дж. Шиффман (ред.): Пер. с англ., 2000.
12. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М.: Медицина, 1970; 800.
13. Мальсагов А. Х., Подгурская Р. А., Саркисян А. П., Сухомлина Е. Н. Мегалобластные анемии: Учебное пособие. СПб., 2003.
14. Solomon L. R. Oral pharmacologic doses of cobalamin may not be as effective as parenteral cobalamin therapy in reversing hyperhomocystinemia and methylmalonic acidemia in apparently normal subjects. Clin. Lab. Haematol. 2006 Aug; 28(4): 275–8.
15. Loikas S., Koskinen P., Iriala K., Pelliniemi T. T. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. Age Ageing 2007 Mar; 36(2): 177–83.
16. Hin H., Clarke R., Sheriker P. et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentration in older people: the Banbury B12 study. Age Ageing 2006 Jul; 35(4): 416–22.
17. Robertson J., Iemolo F., Stabler S. P. et al. Vitamin B12, homocystein and carotid plaque in the era of folic acid fortification of enriched cereal grain products. CMAJ 2005 Nov; 22 173(11): 1359–60.
18. Kharchafi A., Oualim Z., Amezyane T. et al. Biermer's disease and venous thrombosis. Report of two cases. Rev. Med. Intern. 2002; 23(6): 583–6.
19. Kjpeli E., Cengiz C., Cila A., Karnak D. Hyperhomocysteinemia due to pernicious anemia leading to pulmonary thromboembolism in a heterozygous mutation carrier. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2008 Jul; 14(3): 365–8.
20. Barrios M., Alliot C. Venous thrombosis associated with pernicious anaemia. A report of two cases and review. Hematology 2006 Apr; 11(2): 135–8.
21. Remacha A. F., Souto J. C., Ymila R. T. et al. Enhanced risk of thrombotic disease in patients with acquired vitamin B12 and/or folate deficiency: role of hyperhomocysteinemia. Ann. Hematol. 2002 Nov; 81(11): 616–21.
22. Oger E., Lacut K., Le Gal G. et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from EDITH study: a hospital-based case-control study. J. Thromb. Haemost. 2006 Apr; 4(4): 793–9.
23. Zittan E., Preis M., Asmir I., Cassel A. et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007 Jul; 293(1): 860–5.
24. Srikanth S., Nagaraja A. V. A prospective study of reversible dementia: frequency, causes, clinical profile and results of treatment. Neurol. India 2007 Jan-Mar; 55(1): 5.
25. Durand C., Mary S., Brazo P., Dolfus S. Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. Encephal. 2003 Nov-Dec; 29(6): 560–5.
26. Tucker K. L., Qiao N., Scott T. et al. High homocystein and low b vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Am. J. Clin. Nutr. 2005 Sep; 82(3): 627–35.
27. Folstein M., Liu T., Peter I. et al. The homocystein hypothesis of depression. Am. J. Psychiatry 2007 Jun; 164(6): 861–7.
28. McCracer C., Hudson P., Ellis R., McCaddon A. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Am. J. Clin. Nutr. 2006 Dec; 84(6): 1406–11.
29. Morris M. S., Jacques P. F., Rosenberg I. H., Selhub J. Folate and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. Am. J. Clin. Nutr. 2007 Jan; 85(1): 265–7.
30. Eussen S. J., de Groot L. C., Joosten L. W. et al. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 2006 Aug; 84(2): 361–70.
31. Vollset S. E., Igland J., Jenab M. et al. The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin and methyltetrahydrofolate reductase polymorphisms in the European Prospective investigation into Cancer and nutrition. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2007 Nov; 16(11): 2416–24.
32. Вуд М. Э., Банн П. А. Секреты гематологии и онкологии: Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2001; 558.
33. Schemhammer E., Wolpin B., Rifai N. et al. Plasma folate, vitamin B 6, vitamin B12, and homocystein and pancreatic cancer risk in four large cohorts. Cancer Res. 2007 Jun; 1 67(11): 5553–60.
34. Xu W. H., Shrubsole M. J., Xiang J. B. et al. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphism, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2008 Mar; 17(3): 743.
35. Lajous M., Romieu I., Sabia S. et al. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. Cancer Causes Control 2006 Nov; 17(9): 1209–13.
36. Lim U., Weinstein S., Albanes D. et al. Dietary factors of one-carbon metabolism in relation to non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma in a cohort of male smokers. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2006 June; 15(6): 1109–14.
37. Pongchaidecha M., Srikusalanukul V., Chattanon A., Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocystein, vitamin В₁₂ and folic acid: a cross-sectional study in patients with type II diabetes mellitus. J. Med. Assoc. Thai. 2004 Jul; 87(7): 780–7.
38. Callaghan T. S., Hadden D. R., Tomkin G. H. Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br. Med. J. 1980 May; 17 280 (6225): 1214–5.
39. Ting R. Z., Szeto C. C., Chan M. H. et al. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch. Intern. Med. 2006 Oct; 9166(18): 1975–9.
40. Lin H. Y., Chung C. Y., Chang C. S. et al. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patients. J. Formos. Med. Assoc. 2008 Jun; 107(6): 505–7.
41. Marino M. C., de Oliveira C. A., Rocha A. M. et al. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocystein in elderly patients with cobalamin deficiency. Gut 2007 Apr; 56(4): 469–74.

Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина В₁₂

О.А.Громова^{1,2}, Л.В.Стаховская³, И.Ю.Торшин^{2,4}, И.К.Томилова¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8;

²Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, Островитянова, д. 1А;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобороны России. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

✉ unesco.gromova@gmail.com

Метформин является одним из наиболее широко используемых гипогликемических средств для приема внутрь. Нежелательным побочным эффектом лечения метформином и другими бигуанидами является нарушение обмена витамина В₁₂, ассоциированное со снижением уровней витаминов В₁₂ в сыворотке крови, особенно на фоне дефицита кальция. Возникающий при этом гиповитаминоз В₁₂ сопровождается периферической полинейропатией, астенией и при достаточно длительном приеме может приводить к мегалобластной анемии, повышению риска депрессии, цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний. Клинические исследования и метаанализы многократно подтвердили взаимосвязь приема метформина и гиповитаминоза В₁₂. Показано, в частности, что повышение уровней кобаламина на каждые 25 пмоль/л было ассоциировано с 6% снижением риска нейропатии. Дотации цианокобаламина способствуют компенсации вызываемых метформином нарушений обмена витамина В₁₂.

Ключевые слова: диабет, метформин, цианокобаламин, гиповитаминоз В₁₂, витамины группы В, Нейромультивит.

Для цитирования: Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина В₁₂. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64.

Review

The application of metformin provokes disturbance in vitamin В₁₂ homeostasis

O.A.Gromova^{1,2}, L.V.Stakhovskaya³, I.Yu.Torshin^{2,4}, I.K.Tomilova¹

¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8;

²Moscow branch of Trace Element Institute for UNESCO at N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1A;

³N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

⁴Moscow Institute of Physics and Technology of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9

✉ unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Metformin is one of the most widely used oral hypoglycemic agents. Adverse side effect of metformin and other biguanides is disturbance in vitamin В₁₂ metabolism, associated with low serum vitamin В₁₂ level, especially against the backdrop of calcium deficiency. This application is associated with vitamin В₁₂ hypovitaminosis and is accompanied with peripheral neuropathy, asthenia. The long-term application can cause megaloblastic anemia and increase the risk of depression, cerebrovascular and neurodegenerative diseases. Clinical studies and meta-analyses have constantly confirmed the association between metformin application and vitamin В₁₂ hypovitaminosis. It was shown, that every 25 pmol/l increase in cobalamin was associated with a 6% risk reduction in neuropathy. The application of cyanocobalamin would help compensate the disturbance in vitamin В₁₂ metabolism caused by metformin.

Key words: diabetes mellitus, metformin, cyanocobalamin, vitamin В₁₂ hypovitaminosis, B vitamins, Neuromultivit.

For citation: Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. The application of metformin provokes disturbance in vitamin В₁₂ homeostasis. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64.

Введение

Метформин – средство 1-й линии для лечения диабета. В качестве положительного дополнительного эффекта снижает риск сосудистой патологии и смертности и проявляет геропротекторный эффект. Препарат интегрирован в комплексную терапию поликистоза яичников, лечения бесплодия у женщин, связанного с инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. Однако длительное прием метформина (месяцы и годы) способствует снижению уровней витамина В₁₂ в крови, нарушает усвоение тиамина и других витаминов группы В [1].

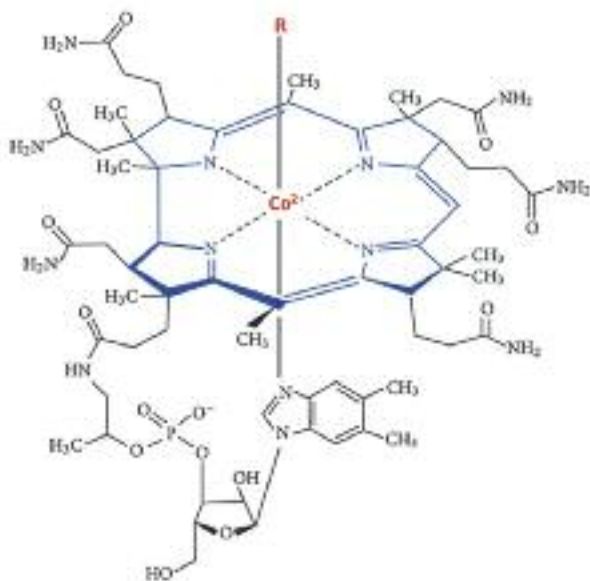
Эпидемиологические и рандомизированные исследования показали, что длительное лечение метформином существенно повышает риск снижения уровней витамина В₁₂ в крови и риск дефицита фолатов, способствуя прогрессированию диабетической периферической полинейропатии [2]. Клиническая практика показывает, что у 10–30% паци-

ентов, которые принимали метформин, часто отмечаются уровни кобаламина в крови ниже 200 пмоль/л [3]. В то же время витамин В₁₂ и другие витамины группы В (в частности, В₁ и В₆) принципиально необходимы для поддержания обмена сахаров [4], особенно у пациентов с диабетом.

Далее последовательно рассмотрены результаты фундаментальных исследований действия метформина на гомеостаз витамина В₁₂, клинических последствий приема метформина, относящиеся к гиповитаминозу В₁₂, и клинических исследований взаимосвязи приема метформина и гиповитаминоза В₁₂.

Фундаментальные исследования действия метформина на гомеостаз витамина В₁₂

Нарушения всасывания витамина В₁₂ (рис. 1) при мальабсорбции, регистрируемые как аномальные результаты теста Шиллинга (который позволяет количественно оце-

Рис. 1. Общая химическая структура витаминов В₁₂.

Примечание. В случае цианокобаламина R=CN. Несмотря на значительное количество гидрофильных атомов кислорода в структуре, центральное (корриновое) кольцо в составе цианокобаламина (выделено синим) и других витаминов В₁₂ весьма гидрофобно (т.е. отталкивает воду и, соответственно, притягивает жиры). Поэтому эмульгация витамина В₁₂ желчными кислотами в тонком кишечнике повышает биодоступность витамина В₁₂.

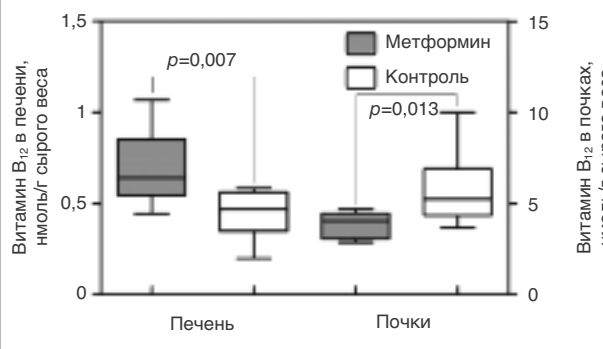
нить всасывание витамина В₁₂ с изотопной меткой в присутствии внутреннего фактора и без него), являются типичным побочным эффектом терапии бигуанидами пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) [5], в том числе буформин [6] и метформин [7].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что такие бигуаниды, как фенформин, буформин, метформин, не изменяют объем стула или экскрецию жира через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), но заметно снижают содержание желчных кислот в кишечном транзите. Это происходит за счет чрезмерного увеличения деконъюгации гликохолевой кислоты, которая представляет собой конъюгат холевой кислоты и глицина. При деконъюгации гликохолевой кислоты происходит отсоединение глицина, а 90–95% холевой кислоты всасывается в кишечнике в кровь и по воротной вене обратно попадает в печень [8]. В результате содержание жирных кислот в кишечном транзите падает, что существенно ухудшает всасывание всех жирорастворимых микронутриентов (витаминов А, D, К и др.). В частности, недостаток желчных кислот несколько снижает всасывание витамина В₁₂ в тонком кишечнике [9], что вполне соответствует особенностям химической структуры витамина В₁₂ (см. рис. 1).

В эксперименте морские свинки получали физиологический раствор, или фенформин, или метформин (подкожно или перорально). Экскрецию желчных кислот оценивали с помощью ¹⁴C-холевой кислоты. Было показано, что парентеральный и пероральный прием бигуанидов вызывает нарушения всасывания желчных кислот и витамина В₁₂ [10].

Прекращение лечения бигуанидами или введение антибиотиков нормализует деконъюгацию желчных кислот. Воздействие антибиотиков на деконъюгацию желчных кислот позволяет предположить, что избыточный рост условно-патогенных бактерий в тонкой кишке приводит к связыванию витамина В₁₂ болезнетворными бактериями, что и отражается аномальными результатами теста Шиллинга [7].

Экспериментальное исследование показало, что метформин нарушает перераспределение витамина В₁₂ в организ-

Рис. 2. Содержание витамина В₁₂ в печени и почках после лечения метформином.

ме, увеличивая, в частности, накопление В₁₂ в печени. После ежедневных подкожных инъекций метформина или плацебо (физиологический раствор) уровни витамина В₁₂ уменьшились на 22% (от 370 до 289 мкмоль/л, 95% доверительный интервал – ДИ 47–383, $p=0,001$). Затем животные получали витамин В₁₂ с изотопной меткой (⁵⁷Co) per os. После инъекций метформина количество В₁₂ в печени было выше на 36% ($p=0,007$), а в почках – ниже на 34% ($p=0,013$) по сравнению с группой плацебо (рис. 2). При этом существенной разницы между группами в общем количестве всосавшегося витамина В₁₂ не было установлено [11].

Таким образом, метформин может и не ухудшать всасывание витамина В₁₂, но тем не менее вызывать нарушения его физиологической компартиментализации. В частности, под воздействием метформина происходит снижение уровней витамина В₁₂ в почках и сыворотке крови. В результате в периферические нервы не поступает достаточного количества кобаламина и его производных. Также можно заметить, что накопление В₁₂ в печени и эритроцитах [12], происходящее под действием метформина, может вносить вклад в геропротекторные эффекты данного препарата [13].

Нарушения гомеостаза витамина В₁₂ характерны для бигуанидов, но не других препаратов для лечения СД 2. Лечение пациентов с СД 2 ($n=165$) метформином или росиглитазоном в течение 6 нед показало, что оба препарата значительно снижали уровни триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина, НbA_{1c} и инсулина. Применение метформина было ассоциировано с увеличением уровня гомоцистеина (+2,4 мкмоль/л), снижением уровней фолатов (-1,04 нг/мл) и витамина В₁₂ (-20 пг/мл). При использовании росиглитазона уровень гомоцистеина, наоборот, снижался (-0,92 мкмоль/л), в то время как уровни фолатов и витамина В₁₂ остались без изменения [14].

Важно отметить, что всасывание комплекса витамина В₁₂ с белком-транспортёром кобаламина в кишечнике зависит от концентрации ионов Ca²⁺. Поэтому дотации кальция способствуют улучшению всасывания В₁₂ на фоне приема метформина [15]. Сниженная обеспеченность кальцием распространена среди пациентов с диабетом и у пациентов пожилого возраста.

Последствия приема метформина, относящиеся к гиповитаминозу В₁₂

Дефицит витамина В₁₂ сопровождается, как правило, соответствующими клиническими проявлениями (обычно неврологического характера). Наиболее частыми причинами гиповитаминоза В₁₂ являются расстройства желудка, недостаточность поджелудочной железы, хроническое медикаментозное лечение не только метформином, но и препаратами из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) и другими препаратами, снижающими кислотность желудочного сока [16].

Сочетание метформина с антагонистами H_2 -рецепторов гистамина либо с ИПП особо опасно при полинейропатии, которая развивается вследствие нарушения всасывания витамина B_{12} и/или при тяжелой форме гиповитаминоза B_{12} [17]. Лечение метформином и ИПП пациентов с СД 2 ($n=231$) ассоциировано с 3-кратно более высоким риском развития гиповитаминоза B_{12} (менее 180 пг/мл, 22,5% пациентов), чем в контрольной группе ($n=231$, 7,4%) [18].

Даже относительно кратковременное лечение метформином (6 мес) вызывает снижение уровней кобаламина и увеличение гомоцистеина в сыворотке крови. В течение 2 лет лечения метформином пациентов с СД 2 ($n=90$) достоверно повышался риск периферической нейропатии [19].

В группах пациентов с установленной мальабсорбцией кобаламина из пищи ($n=80$) и пациентов с дефицитом кобаламина ($n=127$) уровни витамина B_{12} в сыворотке крови составили 153 ± 74 пг/мл (95% ДИ 35–200 пг/мл), а уровни гомоцистеина достигали весьма высоких значений – $20,6 \pm 15,7$ мкмоль/л (95% ДИ 8–97 мкмоль/л). Основными клиническими проявлениями дефицита витамина B_{12} являлись периферическая полинейропатия (46%), астения (19%), инсульт (12%), деменция (10%), отек ног (11%) и заболевания ЖКТ (8%). Наиболее типичными коморбидными состояниями, ассоциированными с недостаточностью B_{12} , являлись атрофический гастрит (39%, зачастую с признаками инфекции *Helicobacter pylori* – 12%) и злоупотребление алкоголем (14%) [20].

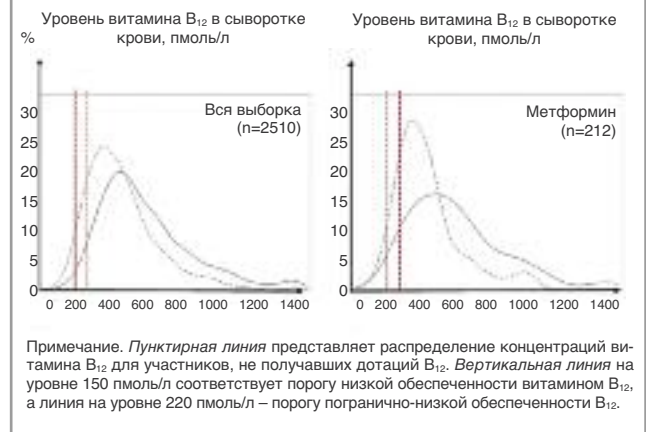
У пациентов с СД и полинейропатией вследствие атеросклероза уровни витамина B_{12} в сыворотке крови были значительно ниже при приеме метформина ($p < 0,001$). Повышение уровней кобаламина на каждые 25 пмоль/л было ассоциировано с 6% снижением риска нейропатии (отношение рисков – ОР 0,94, 95% ДИ 0,88–1,00, $p=0,034$) [21].

Систематический анализ 43 исследований ассоциации между уровнями витамина B_{12} в сыворотке крови и когнитивными нарушениями показал, что низкие уровни B_{12} (менее 250 пмоль/л) достоверно ассоциированы с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Применение метформина способствует снижению уровней витамина B_{12} в сыворотке крови и, соответственно, повышает риск когнитивных нарушений. Дотации витамина B_{12} , вводимые перорально или парентерально в высокой дозе (1 мг/сут), эффективно корректируют дефицит витамина и способствуют профилактике когнитивных нарушений у пациентов с ранее существовавшим дефицитом витамина B_{12} (менее 150 пмоль/л) [22].

Приводимый ниже клинический случай наглядно иллюстрирует, что нарушения всасывания/перераспределения витамина B_{12} при длительном лечении метформином могут приводить к мегалобластной анемии [23]. Пациентке А. 47 лет (рост 1,57 м, масса тела 88 кг) с симптомами полиурии и полидипсии на фоне высокого уровня глюкозы в венозной крови (10 ммоль/л в постпрандиальном 21-часовом тесте) была предписана низкокалорийная диета (1000 ккал), содержащая 100 г/сут углеводов. Несмотря на соблюдение диеты в течение 1-го года, у пациентки регулярно отмечалась гипергликемия, вследствие чего был назначен прием метформина (500 мг/сут).

После 8 лет терапии метформином у пациентки развилась выраженная клиническая симптоматика анемии без периферической нейропатии. Результаты лабораторных анализов показали: уровень гемоглобина 89 г/дл, средний объем эритроцита (MCV) 106 фл (норма 84–99), внутриклеточный гемоглобин (MCH) 36 пг (норма 30–35 пг), билирубин 164 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), лактатдегидрогеназа 680 единиц (норма 220–440), концентрация железа в сыворотке крови 10 мкмоль/л (норма 14–25 мкмоль/л). Уровни витамина B_{12} в сыворотке крови пациентки составили всего 60 пмоль/л при нижней границе нормы 150 пмоль/л.

Рис. 3. Распределение концентраций витамина B_{12} в сыворотке крови в зависимости от получения B_{12} .



Общий анализ крови показал, что эритроциты увеличены, отмечались мегалобластные формы. Модифицированный комбинированный тест Шиллинга показал, что при введении тестовой дозы витамина B_{12} из организма за сутки выводилось с мочой всего 6,2% при норме 10–32%. Исследования с использованием сульфата бария в качестве рентгеноконтраста указали на наличие симптома флокуляции и слипания пищевого транзита в проксимальных отделах подвздошной кишки. В то же время локальных поражений кишечника у пациентки не было установлено. После лечения цианкобаламином в дозе 1000 мкг/сут в течение 1 мес и затем поддерживающих ежемесячных однократных инъекций (1000 мкг/мес) уровни витамина B_{12} в сыворотке крови выросли до 1000 пг/л, гемоглобин – до 139 г/дл на фоне исчезновения клинико-лабораторных проявлений анемии [24].

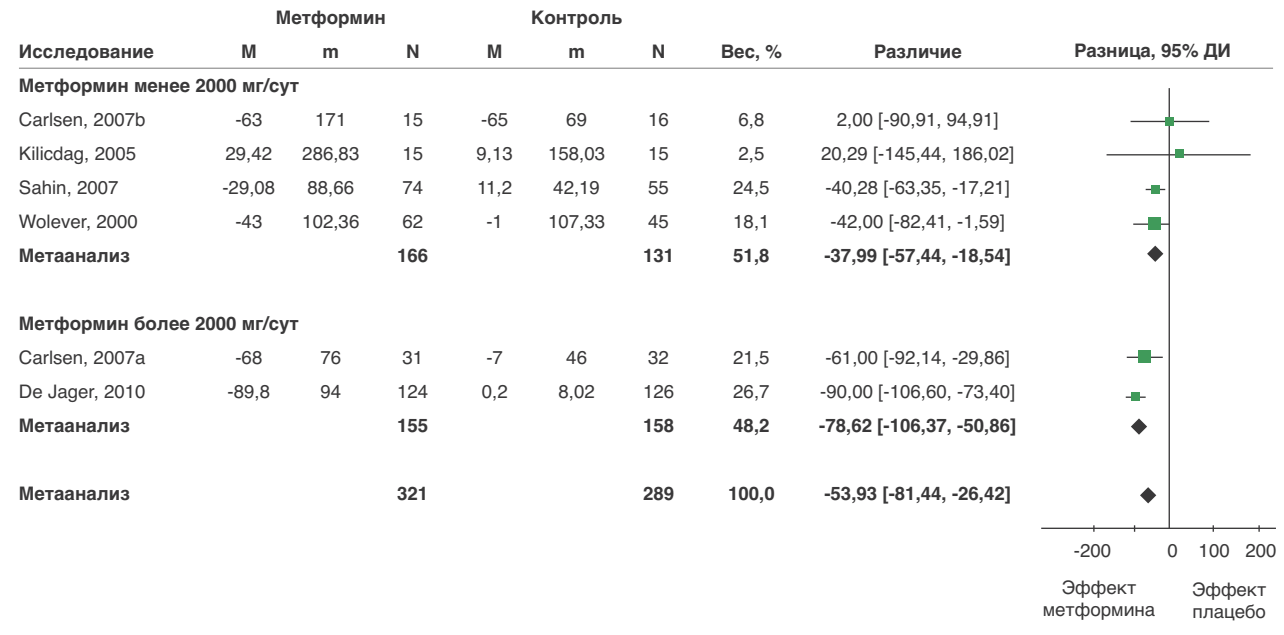
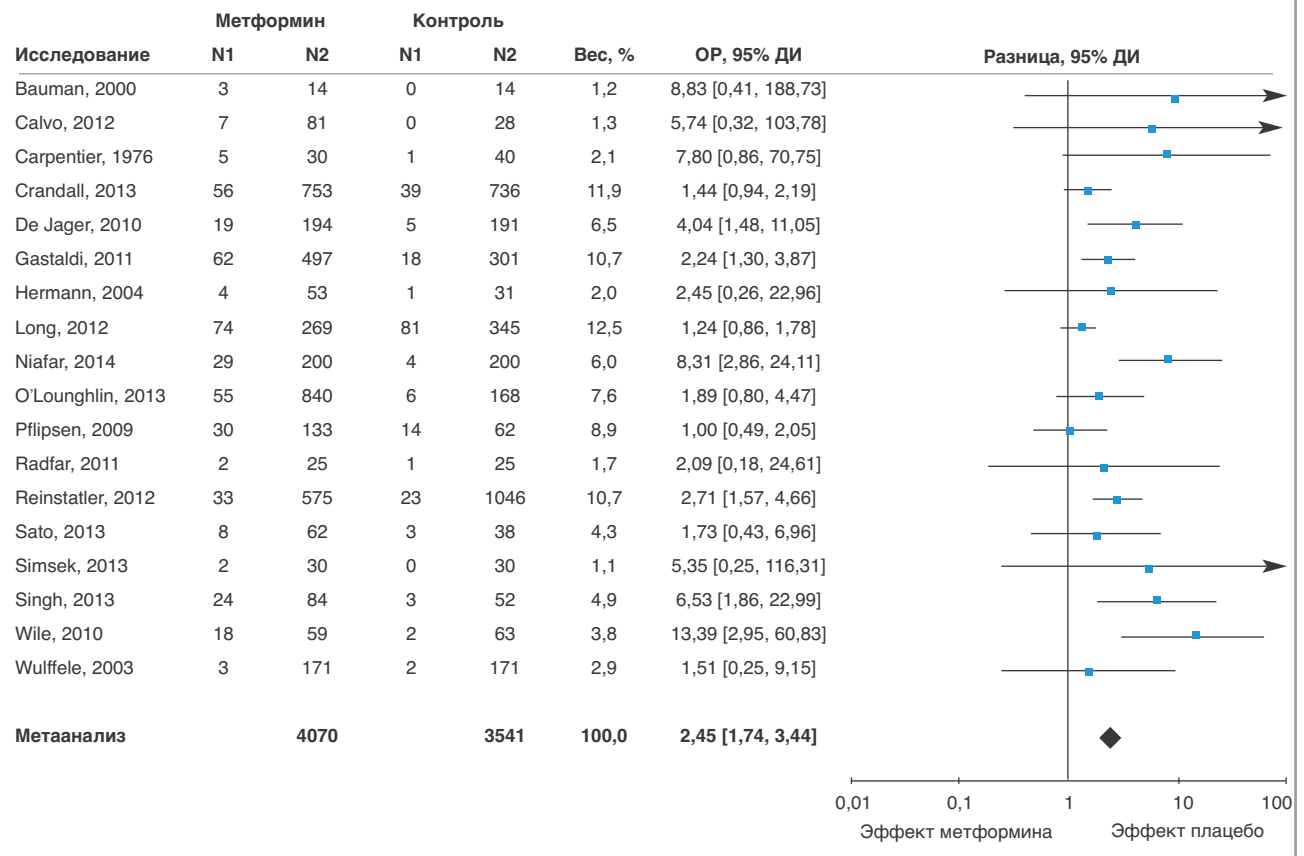
У пациентов с СД 2, проходящих лечение метформином, уровни при кобаламине более 150 мкмоль/л были ассоциированы с уменьшением риска депрессии (ОР 0,42, 95% ДИ 0,23–0,78) и лучшей сохранностью когнитивных функций [25].

Клинические исследования взаимосвязи приема метформина и гиповитаминоза B_{12}

Встречаемость дефицита витамина B_{12} (концентрации менее 150 мкмоль/л) у пациентов с СД 2 составила 28%, причем прием метформина являлся достоверным фактором риска гиповитаминоза B_{12} (ОР 1,96, 95% ДИ 0,99–3,88, $p=0,053$) [26]. В другом исследовании у пациентов с СД 2, принимающих метформин ($n=231$), дефицит витамина B_{12} (уровни менее 180 пг/мл) также встречался чаще (22,5%), чем у здоровых участников ($n=231$, 7,4%, $p < 0,05$) [27].

Даже кратковременный прием метформина пациентами с СД 2 (1–3 мес) приводит к снижению уровня витаминов группы В в крови. Например, в группе пациентов с СД 2, проходящих лечение инсулином ($n=745$), метформин принимался в течение 16 нед. По сравнению с группой плацебо использование метформина было ассоциировано с достоверным снижением уровней фолатов (-7%, 95% ДИ от 1,4 до -13, $p=0,024$) и витамина B_{12} (-14%, 95% ДИ от 4,2 до -24, $p < 0,0001$) на фоне увеличения уровней гомоцистеина (+4%, 95% ДИ 0,2–8, $p=0,039$) [28].

Анализ многоцентровой когорты ($n=2510$, участники старше 50 лет) показал, что применение метформина у пациентов с СД было ассоциировано со сниженными концентрациями витамина B_{12} в сыворотке крови (в среднем 409 пмоль/л) по сравнению с группой пациентов с СД 2, не принимавших метформин (в среднем 485 пмоль/л, $p < 0,01$). Адекватная терапия СД 2 витамином B_{12} в составе поливитаминных комплексов приводила к достоверному повышению уровней B_{12} в сыворотке (509 пмоль/л) по сравне-

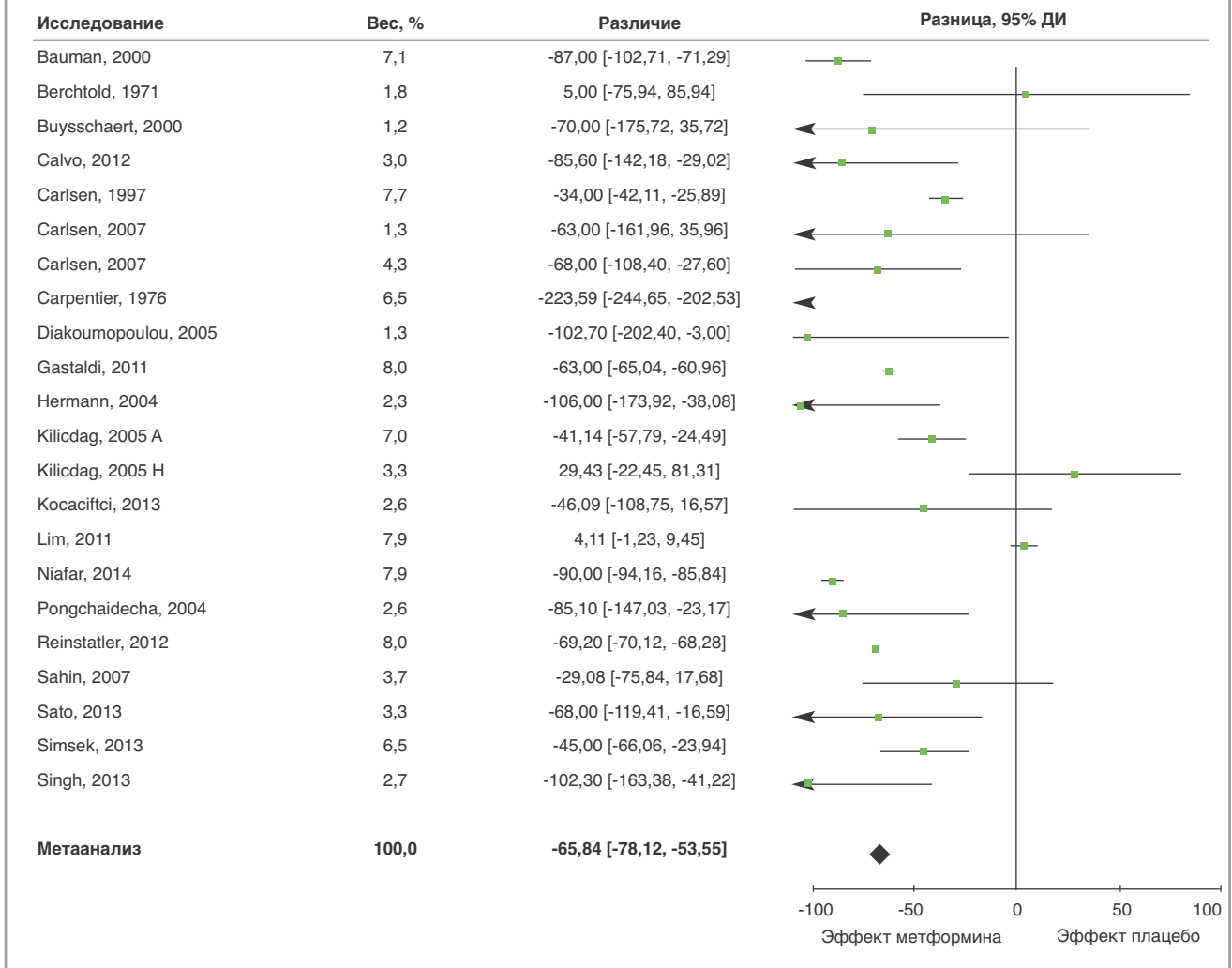
Рис. 4. Влияние метформина на концентрацию витамина В₁₂ (по результатам метаанализа).Рис. 5. Метаанализ ассоциации между риском дефицита витамина В₁₂ и приемом метформина.

нию с подгруппой пациентов, не получавших дотаций В₁₂ (376 пмоль/л, $p < 0,01$); рис. 3. Прием витамин В₁₂-содержащих поливитаминов был ассоциирован со снижением риска гиповитаминоза В₁₂ (уровни менее 220 пмоль/л) более чем в 6 раз (ОР 0,14, 95% ДИ 0,04–0,54) [29].

Систематический обзор и метаанализ 17 исследований подтвердил взаимосвязь между приемом метформина и дефицитом витамина В₁₂ у пациентов с СД 2. В частности, метаанализ показал статистически значимый эффект снижения уровней витамина В₁₂ в сыворотке крови на 57 пмоль/л

(95% ДИ от -35 до -79 пмоль/л), ассоциированный с использованием метформина в течение всего 2–3 мес [30].

Анализ данных когорты Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) – Исследования результатов программы профилактики диабета (n=3210) подтвердил, что длительное применение метформина (1700 мг/сут, 5 лет) ассоциировано с дефицитом витамина В₁₂. Так, уровни витамина В₁₂ менее 150 пмоль/л наблюдались гораздо чаще (4,3%) у пациентов, получавших метформин, чем в группе плацебо (2,3%, $p < 0,05$) [31]. Рандомизирован-

Рис. 6. Количественный метаанализ ассоциации между концентрацией витамина В₁₂ в сыворотке крови и приемом метформина.

ное исследование, проведенное в рамках проекта DPPOS, подтвердило результаты когортного исследования. Когорта была рандомизирована на получение метформина (n=1073) или плацебо (n=1082) в течение 3 лет. Применение метформина было действительно ассоциировано с повышенным риском дефицита витамина В₁₂ [32].

Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов, получавших метформин, чем у тех, кто получал плацебо или розиглитазон (средняя разница -54 пмоль/л, 95% ДИ от -81 до -26 пмоль/л, $p=0,0001$). Анализ подгрупп указал на 4 исследования, в которых пациенты получали более низкую дозу метформина (менее 2000 мг/сут), и 2 исследования, в которых пациенты получали более высокую дозу (2000 мг/сут и более). Наблюдался отчетливый дозозависимый эффект: при дозах метформина менее 2000 мг/сут концентрации витамина В₁₂ снижались в среднем на -37,99 пмоль/л (95% ДИ от -57 до -18 пмоль/л, $p=0,0001$), а в дозах более 2000 мг/сут – на -78,62 пмоль/л (95% ДИ 106–51 пмоль/л, $p<0,00001$) [33]. Таким образом, метформин, особенно в дозах свыше 2000 мг/сут, вызывает недостаточность витамина В₁₂ (рис. 4), которая должна быть компенсирована приемом препаратов В₁₂.

Метаанализ 29 исследований (n=8089) показал увеличение числа случаев дефицита витамина В₁₂ в группе участников, принимавших метформин (ОР 2,45, 95% ДИ 1,74–3,44, $p<0,0001$); рис. 5. В группе принимавших метформин уровни В₁₂ в сыворотке крови были ниже в среднем на 65 пмоль/л (95% ДИ от -78 до -54 пмоль/л,

$p<0,00001$); рис. 6. Результаты данного метаанализа также подтвердили статистически значимые эффекты метформина на формирование дефицита В₁₂ [34].

Рандомизированное исследование показало, что *сублингвальный прием дотаций витамина В₁₂ (1 мг в день, 3 мес)* пациентами с СД 2, получавшими метформин, приводил к достоверному повышению уровней витамина В₁₂ в сыворотке крови (372 ± 103 пмоль/л, контроль – 242 ± 40 пмоль/л, $p<0,04$) [35].

Кросс-секционное исследование пациентов с СД, принимавших метформин (n=550, средняя доза 1306 мг/сут, средняя продолжительность курса 64 мес), показало, что увеличение суточной дозы метформина на 1 мкг/сут было ассоциировано ($p<0,001$) со средним снижением уровней кобаламина в сыворотке крови на 0,042 пмоль/л (95% ДИ от -0,060 до -0,023 пмоль/л) [36].

Заключение

Метформин – базовый препарат для лечения метаболического синдрома, СД. Препарат интегрирован в комплексную терапию поликистоза яичников, лечения бесплодия у женщин, связанного с инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. В последние годы метформин все чаще активно используется как геропротектор. И в том, и в другом случае терапия метформином весьма продолжительна (месяцы, годы). Большая часть пациентов получают метформин в дозах более 800–1000 мг/сут, что приводит к нарушению обмена витамина В₁₂ в организме и, в частности, к снижению уровней В₁₂ в сыворотке крови. Это осложнение длительной терапии метформином усугубляется дефици-

Рис. 7. Алгоритм назначения препаратов витамина В₁₂ пациентам с СД 2 в зависимости от приема метформина.

том кальция или приемом препаратов, снижающих кислотность желудочного сока и, следовательно, всасывание витамина В₁₂ в ЖКТ (блокаторы протонной помпы, блокаторы Н₂-гистаминовых рецепторов, антациды и др.). Возникающий при этом гиповитаминоз В₁₂ стимулирует развитие периферической полинейропатии и астении, существенно осложняющих течение СД 2. Кроме того, у пациентов с СД 2 типично отмечается усиленное выведение витаминов группы В с мочой. Поэтому пациенты с СД 2 и в особенности те пациенты, которые получают метформин, нуждаются в повышенных дотациях витаминов В₁₂, В₆ и В₁, курсами 2–3 раза в год (рис. 7) [37–39].

Литература/References

- Alston TA. Does metformin interfere with thiamine? Arch Intern Med 2003; 163 (8): 983.
- Xu L, Huang Z, He X et al. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B₁₂ and folate: short-term treatment causes disadvantages? Med Hypotheses 2013; 81 (2): 149–51.
- Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B₁₂ deficiency. Am Fam Physician 2004; 69 (2): 264; author reply 26.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Прокопович О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2016; 2: 76–84. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Prokopovich O.A. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin within the human proteome. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2016; 2: 76–84. [in Russian]
- Adams JF, Clark JS, Ireland JT et al. Malabsorption of vitamin B₁₂ and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. Diabetologia 1983; 24 (1): 16–8.
- Muller P, Fischer H, Sorger D. Vitamin B₁₂-level in serum of diabetics receiving long-term buformin therapy. Z Gesamte Inn Med 1981; 36 (6): 226–8.
- Caspary WF, Zavada I, Reimold W et al. Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B₁₂-absorption in diabetics on biguanides. Diabetologia 1977; 13 (3): 187–93.
- Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс-информ, 2005. / Maev I.V., Samsonov A.A. Bolezni dvenadsatiperstnoy kishki. M.: MEDpress-inform, 2005. [in Russian]
- Kapadia CR, Essandoh LK. Active absorption of vitamin B₁₂ and conjugated bile salts by guinea pig ileum occurs in villous and not crypt cells. Dig Dis Sci 1988; 33 (11): 1377–82.
- Tomkin GH. Comparison of the effect of parenteral with oral biguanide therapy on vitamin B₁₂ and bile acid absorption. Ir J Med Sci 1976; 145 (1): 340.
- Greibel E, Miller JW, Foutouhi SH et al. Metformin increases liver accumulation of vitamin B₁₂ – an experimental study in rats. Biochimie 2013; 95 (5): 1062–5.
- Obeid R, Jung J, Falk J et al. Serum vitamin B₁₂ not reflecting vitamin B₁₂ status in patients with type 2 diabetes. Biochimie 2013; 95 (5): 1056–61.
- Novelle M, Ali A, Diéguez C et al. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6 (3): a025932. DOI: 10.1101/cshperspect.a025932
- Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D et al. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2007; 21 (2): 118–23.
- Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23 (9): 1227–31.
- Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Vitamin B₁₂ deficiency: a challenging diagnosis and treatment. Rev Med Suisse 2008; 4 (175): 2212–4, 2216–7.
- Zdilla MJ. Metformin With Either Histamine H₂-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B₁₂ Depletion. Clin Diabetes 2015; 33 (2): 90–5.
- Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J 2016; 134 (6): 473–9.
- Roy RP, Ghosh K, Ghosh M et al. Study of Vitamin B₁₂ deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab 2016; 20 (5): 631–7.
- Andres E, Perrin AE, Demangeat C et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. Eur J Intern Med 2003; 14 (4): 221–6.
- Hansen CS, Jensen JS, Ridderstrale M et al. Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2017; 31 (1): 202–8.
- Moore E, Mander A, Ames D et al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review. Int Psychogeriatr 2012; 24 (4): 541–56.
- Mourits-Andersen T, Ditzel J. Megaloblastic anemia caused by malabsorption of vitamin B₁₂ during long-term metformin therapy. Ugeskr Laeger 1983; 145 (1): 25–6.
- Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. Megaloblastic anaemia due to vitamin B₁₂ malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br Med J 1980; 280 (6225): 1214–5.
- Biemans E, Hart HE, Rutten GE et al. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. Acta Diabetol 2015; 52 (2): 383–93.
- Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B₁₂ deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. BMC Pharmacol Toxicol 2016; 17 (1): 44.
- Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J 2016; Sao Paulo: S1516-318020160050.
- Wulffele MG, Kooy A, Leher P et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. J Intern Med 2003; 254 (5): 455–63.
- Kancherla V, Garn JV, Zakai NA et al. Multivitamin Use and Serum Vitamin B₁₂ Concentrations in Older-Adult Metformin Users in REGARDS, 2003–2007. PLoS One 2016; 11 (8): e0160802.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2016; 42 (5): 316–27.
- Holmes D. Diabetes: Metformin linked to vitamin B₁₂ deficiency. Nat Rev Endocrinol 2016; 12 (6): 312.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B₁₂ Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101 (4): 1754–61.
- Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B₁₂ status in metformin treated patients: systematic review. PLoS One 2014; 9 (6): e100379.
- Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B₁₂ deficiency: a meta-analysis review. Intern Emerg Med 2015; 10 (1): 93–102.

35. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S et al. Sublingual vitamin B₁₂ compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. *N Z Med J* 2016; 129 (1436): 67–75.
36. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol* 2015; 52 (1): 47–53.
37. Доскина Е.В. Диабетическая полинейропатия и В₁₂-дефицитные состояния: основы патогенеза, пути лечения и профилактики. *Фарматека*. 2011; 20: 38–43. / Doskina E.V. Diabeticheskaia polineiropatiia i В₁₂-defitsitnye sostoiianiia: osnovy patogeneza, puti lecheniia i profilaktiki. *Farmateka*. 2011; 20: 38–43. [in Russian]
38. Панкратова Ю.В. Длительное лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа и витамин В₁₂: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. *Ожирение и метаболизм*. 2012; 4: 56–7. / Pankratova Yu.V. Dlitel'noe lechenie metforminom patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa i vitamin В₁₂: randomizirovannoe platsebo-kontroliruemoe issledovanie. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012; 4: 56–7. [in Russian]
39. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Осложнения сахарного диабета: терапия от А до... В₁, В₆, В₁₂. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 6–7: 56–9. / Novikov V.I., Novikov K.Yu. Oslozheniia sakharnogo diabeta: terapiia ot A do... В₁, В₆, В₁₂. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2015; 6–7: 56–9. [in Russian]
-

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА, зам. дир. по науч. работе РСЦ ИМ под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ФГАОУ ВО МФТИ, ст. науч. сотр. РСЦ ИМ под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Томилова Ирина Константиновна – д-р мед. наук, зав. каф. биохимии ФГБОУ ВО ИвГМА

ID: 2020-01-977-A-18938

Краткое сообщение

Балабаева Е.С., Муртазина Л.Р.

Витамины Е и К и их применение в клинической практике*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Резюме**

В данной работе затрагивается тема применения витаминов Е и К в клинической практике, а также описывается история открытия и раскрываются их свойства как высокомолекулярных органических веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма.

Ключевые слова: витамины, токоферол, филлохинон

В организме человека есть много различных биологически активных веществ, одной из таких групп являются витамины. Они участвуют в биохимических процессах в клетках, тканях и органах, воздействуют на физические и формообразовательные функции организма, регулируют иммунитет. В данной работе хотелось бы особое внимание уделить таким витаминам как Е и К, в связи с этим целью нашей статьи является изучить свойства этих витаминов и их применение в клинической практике.

Первые сведения о витамине Е (токоферол) появились в начале 19 века, благодаря ученым братьям Шют, которые провели ряд опытов на белых крысах. В результате этого эксперимента они получили данные, что крысы, выращенные только на цельном молоке не отставали в развитии, но у них страдала репродуктивная функция. Научные сотрудники доказали, что отсутствующий фактор содержится в зеленых листьях и зародышах пшеницы. Уже после, в 1922 году был открыт жирорастворимый витамин Е американскими учеными, доктором-анатомом Гербертом Эвансом и Скотом Бишопом.

В природе токоферол существует в восьми различных формах (изомерах), которые отличаются по биологической активности и исполняемым функциям в организме. Витамин Е человек может получить при употреблении в пищу таких продуктов как: молоко, яйца, зелень, сливочное и растительное масло, облепиха, шпинат, брокколи, печень и мясо, отруби и цельные зерновые культуры. Суточная доза варьирует в зависимости от возраста и пола, так младенцам до 6 месяцев рекомендуется до 3 мг в сутки, от 7 до 12 месяцев – 4 мг, детям от 1 до 3 лет – 6 мг, от 4- 10 лет – 7 мг, мужчины от 11 лет и старше – 10 мг, женщины от 11 лет и старше – 8 мг. Также в период беременности и кормления грудью женщинам необходима повышенная доза витамина Е – 10-12 мг.

Токоферол обладает большим количеством положительных свойств. Важную роль играет его антиоксидантный эффект. Витамин Е способен разрушать свободные радикалы, которые оказывают неблагоприятное действие на клетки организма человека, что может грозить развитием серьезных заболеваний сердечно –сосудистой системы и злокачественных новообразований. Исходя из этого можно сделать вывод, что оптимальная суточная доза токоферола служит профилактикой в развитии данных патологических состояний.

Также витамин Е необходим при беременности, так как улучшает тонус мышц, предотвращает появление судорог, препятствует появлению растяжек на коже живота. Участвует в синтезе гормонов репродуктивной системы прогестерона и эстрогенов, необходимых для правильного созревания и оплодотворения яйцеклетки, закрепления зародыша, образования плаценты. Важное значение токоферол оказывает на ранних сроках беременности, препятствуя выкидышу и снижая риск развития тромбоза. Витамин Е оказывает благоприятное влияние на формирование сердечно-сосудистой и дыхательной системы плода и регулирует процесс лактации в организме женщины после рождения ребенка. Стоит отметить, что токоферол замедляет процесс старения и улучшает питание клеток, укрепляет иммунитет в борьбе с вирусными и бактериальными инфекциями, улучшает циркуляцию крови и регенеративные свойства организма.

Признаки дефицита или избытка витамина Е в организме человека экспериментально не зафиксированы. Имеются лишь некоторые результаты опытов с животными. Установлено, что недостаточность токоферола у самок приводит к самопроизвольному аборту, у самцов поражаются семенники, также выявлены случаи дистрофии миокарда, скелетных мышц и изменения со стороны ЦНС и функций щитовидной железы.

Во врачебной практике токоферол (раствор токоферола ацетата в масле, концентрат витамина Е) показан при таких состояниях как самопроизвольный аборт, климакс, мышечная дистрофия, ревматоидный артрит, поражение периферических сосудов. Стоит отметить, что предпочтительнее использование витамина Е в качестве комбинированной терапии, чаще всего в комплексе с гормональными препаратами, иногда с вместе с магнием и лекарственными средствами, повышающими аппетит.

История витамина К начинается в 1929 году. Датский ученый-исследователь проводил серию экспериментов относительно последствий недостатка холестерина у цыплят. У птиц в ходе исследования развивалась гемморагия в подкожную клетчатку, мышцы и другие ткани. Подпитка их очищенным холестерином не устраняла патологических проявлений. Обнаружилось, что лечебным действием обладают растительные продукты, в которых выделили вещества, способствующие повышению свертываемости крови. Данные субстанции назвали витамином К, так как первые сведения были описаны в немецком журнале, где они обозначались «витаминами коагуляции». В 1939 году Каррер выделил из люцерны витамин К 1, назвал его филлохинон, а американцы Бинклей и Доизи получили вещество, так же способствующее свертыванию крови из гниющей рыбной муки. Этот фактор именовали витамином К 2(менахинон).

Витамин К является жидкостью желтоватого цвета, его относят в группу гидрофобных витаминов. Он объединяет ряд производных 2-метил-1,4-нафтохинона. В настоящее время существует три вида нафтохинона: витамин К1 (филлохинон), К2 (менахинон) и К3 (менадион). Витамин К1 поступает в организм извне, содержится в растительных продуктах. Витамин К2 синтезируется в кишечнике макроорганизма, благодаря жизнедеятельности бактерий. Витамин К3 синтезируется искусственно. Нафтохинон играет важную роль в организме человека, обеспечивает образование факторов свертывания крови, протеина С и протеина S, участвует в синтезе остеокальцина, необходимого для костной ткани. Взрослым необходимо 120 мкг/сут данного вещества. Витамин К содержится во многих растительных продуктах (в шпинате, в злаках, в авокадо, а бананах, в зеленых

помидорах, во всех видах капусты, шиповнике. Он также есть в соевом и оливковом масле, грецких орехах, молоке, рыбьем жире, яйцах и свиной печени.).

При дефиците витамина К развивается геморрагический синдром. Отмечается кровоточивость десен, различные кровоизлияния, кровотечения. Причинами недостатка витамина К могут быть, к примеру, заболевания печени, использование антикоагулянтов, нерациональный прием антибиотиков, пагубно влияющих на кишечную флору.

Переизбыток витамина К практически не встречается, потому что даже в больших дозах он не токсичен (может повышать свёртываемость крови).

Применение препаратов группы витамина К играет немаловажную роль в клинической практике. Кровоточивость и геморрагический синдром основные показания для назначения данного вещества, также к показаниям можно отнести гепатиты, цирроз печени, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Не обходится без его использования во время подготовки к операциям и в послеоперационный период.

Витамины – жизненно важные органические компоненты, необходимые человеку в ничтожных количествах, но имеющие важное значение для роста, развития и нормальной жизнедеятельности. Данные вещества применяются и в клинической практике, так как любое заболевание - это испытание для организма требующее мобилизации защитных сил, повышенного расхода биологически активных веществ, в том числе и витаминов, которые врачи клиницисты с успехом применяют как в качестве профилактики, так и для лечения определенных заболеваний, например, витамин Е при самопроизвольных абортах, мышечной дистрофии, ревматоидном артрите, витамин К при геморрагическом синдроме.

Литература

1. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: Наука/Интерпериодика, 2001. — 343 с.
2. Кнунянц И.Л. и др. Т. 1 А—Дарзана // Химическая энциклопедия. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — С. 386—387. — 100 000 экз.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, Умеренков, 2010. 1216 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. — Санкт-Петербург: Фолиант, 1998. — С. 158—161.
5. Филимонов Д.А., Порошков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. журн. 2006. № 2(L). С. 66—75

ЗАБЫТАЯ МОЛЕКУЛА, ИЛИ НОВЫЙ ВИТАМИН G

*Истинный Учитель, останется легендой...
Светлой памяти и 70-летию со дня рож-
дения Е.П. Гуськова посвящаю*

Т.П. Шкурат

В 2004 г. в журнале “Доклады Академии наук” появилась статья Евгения Петровича Гуськова с очень коротким и очень амбициозным названием “Аллантоин как витамин”. Редакционная комиссия журнала уже три раза откладывала принятие решение о публикации. “...Новый витамин? Этого не может быть! Все уже изучено – не могли же просмотреть? А кто он – этот Е.П. Гуськов. – Биохимик? Нет!? Генетик из Ростова?!...”. Но факты были более чем убедительны, и редакционная коллегия журнала, состоящая из числа ведущих академиков страны, приняла решение о публикации статьи, чтобы в истории науки о витаминах к имени российского ученого Н.И. Лунина, первооткрывателя витаминов (“жизненно важной субстанции”, 1880), к имени российского академика Н.Д. Зелинского, первооткрывателя механизмов действия витаминов (1921), присоединилось еще одно имя – российского ученого Е.П. Гуськова, открывшего новый витамин – аллантоин, или, как его назовут позже, витамин G (Guskov).

ПОЧЕМУ ЗАБЫЛИ МОЛЕКУЛУ?

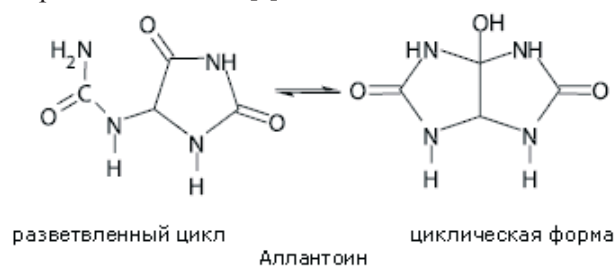
Впервые аллантоин был найден в эмбриональных тканях птиц, отсюда и название (от “аллантоис” – одна из зародышевых оболочек).

Аллантоин – $C_4H_6O_3N_4$ (диуреид глиоксиловой кислоты), один из продуктов обмена веществ, является низкомолекулярным гетероциклическим соединением, широко распространенным в природе, синтезируется у большинства видов растений и животных, за исключением гоминоид.

Аллантоин является ведущим фактором адаптации онтогенеза приматов к внешней среде. Однако его метаболические функции у человека до сих пор не ясны.

Шкурат Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой генетики Южного федерального университета, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105, e-mail: tshkurat@yandex.ru, т. 8(863) 2975070.

Структурная формула аллантоина впервые была установлена Д. Муц в 1965 г. на основании рентгеноструктурного анализа (рис.). Он рассматривал аллантоин как продукт метаболизма пурина в организме некоторых животных [1].



Структурная формула аллантоина

Первые упоминания об аллантоине, которые удалось обнаружить Е.П. Гуськову в доступной литературе, датировались 1838 г., когда Дж. Либиг и Ф. Вохлер выяснили, что мочева кислота может окисляться в аллантоин [2]. Последовавшие за этим исследования показали наличие аллантоина и мочево кислоты в моче собак и других животных [3]. В то время считалось, что мочева кислота экскретируется у животных в виде мочевины, и происхождение аллантоина оставалось необъяснимым [4]. Однако вслед за этим в 1876 г. Е. Салковски показал, что у собак часть мочево кислоты экскретируется в виде аллантоина [5]. Далее В. Вичковски удалось доказать, что аллантоин является эндогенным метаболитом у собак, кошек, кроликов и обезьян [6].

В 1909 г. В. Вичковски обнаружил, что суточная экскреция аллантоина с мочой у людей составляет 12–14 мг и повышается при лейкемии и подагре [6]. Несколько позже он показал, что введенный в организм человека аллантоин практически полностью экскретируется и не вызывает токсических

Shkurat Tatiana – doctor of biology, professor, chairman of Genetics Department in the Southern Federal University, 105 Bolshaya Sadovay Street, Rostov-on-Don, 344006, e-mail: tshkurat@yandex.ru, ph. +7(863) 2975070.

проявлений [7]. Семь лет спустя было обнаружено, что в моче беременных аллантоин обнаруживался в количествах, превышающих уровень нормы, а также его повышенные концентрации были обнаружены и в амниотической жидкости [8]. Однако эти данные противоречили результатам авторитетного В. Вичовски, не нашедшего аллантоина ни в моче, ни в амниотической жидкости новорожденных [7]. Исследования роли аллантоина закончились, не успев начаться, так как на основании вышеизложенных фактов В. Вичовски сформулировал теорию о неспособности мочевой кислоты окисляться в организме человека в аллантоин. Несмотря на недостаточную экспериментальную базу, данная концепция, не без оснований, прижилась, похоронив тем самым перспективы исследования аллантоина на многие годы. Об аллантоине забыли практически на сто лет, в эти годы основной акцент в изучении конечных продуктов деградации пуринов сместился на мочевую кислоту.

ПРОТЕКТОРНЫЙ КАТАБОЛИЗМ

“Метаболизм (обмен веществ) состоит из анаболизма (синтеза) и катаболизма (распада). При распаде биополимеры образуют различные катаболиты? которые защищают клетку от повреждений! Все учла природа, и выткала такие удивительные циклы распада веществ, при которых образующиеся продукты деструкции еще и выполняют важные функции. То есть одни молекулы умирают ради продолжения жизни других...”. Так Евгений Петрович объяснял студентам свою новую теорию “протекторного катаболизма”.

Концепция протекторного катаболизма была создана Е.П. Гуськовым в соавторстве с А.И. Лукашом в 80-х годах прошлого столетия [9]. Суть ее заключается в том, что после стрессового воздействия, связанного с усилением свободно-радикальных процессов, начинается деструкция клеток-мишеней, в результате которой образуются катаболиты, такие как билирубин, мочевины, мочевая кислота, обладающие значительным антиоксидантным эффектом. Повышение концентрации катаболитов-антиоксидантов тушит реакции свободно-радикальных процессов. Авторы предположили такую схему протекторного катаболизма: стресс – свободнорадикальные процессы на мембранах – алармоны – активация внутриядерных металлов – кариоаутофагия –

аларм-мутагенез – разрушение лизосом – цитофагия – увеличение гидролаз в сыворотке – усиление деструкции клеток – усиление мутационного процесса – усиление пролиферации – увеличение количества антиоксидантов-катаболитов – стабилизация и выход системы из стресса [9, 10].

Следует отметить, что общебиологический смысл концепции протекторного катаболизма позволяет связать воедино и дать объяснения целому ряду фактов, ранее казалось бы не связанных между собой. Наличие резерва избыточности и усиление катаболизма при окислительном стрессе является адаптивной реакцией, в связи с чем соматический аларм-мутагенез также выполняет адаптивную функцию и является только показателем стрессовой ситуации, а не отражением патологических процессов в системе [11].

Концепция протекторного катаболизма послужила хорошим фундаментом для создания новых научных направлений. Одно из таких направлений было посвящено изучению механизмов деградации ДНК и поиску антиоксидантных и антимуtagenных свойств промежуточных продуктов катаболизма пуриновых оснований. Так в поле зрения попал и аллантоин – один из конечных продуктов распада пуриновых оснований у всех животных, кроме гоминид. Ученые НИИ биологии и НИИ физической и органической химии Ростовского государственного университета под руководством профессора Е.П. Гуськова и член.-кор. РАН Ю.А. Жданова начали цикл работ, посвященных изучению биологически активных свойств аллантоина. Таким образом, почти после векового забвения аллантоина начинается новая эра в его изучении.

АЛЛАНТОИН – НОВЫЕ СВОЙСТВА

Второе пришествие аллантоина, точнее его “реабилитация”, датируется началом 90-х годов прошлого столетия. Взрыв исследований по окислительному стрессу поднял из истории биохимии забытую молекулу. При поиске новых маркеров оксидантного повреждения вспомнили о продукте окисления мочевой кислоты – аллантоине [12, 13]. Появляются и наши публикации о биологически активных свойствах аллантоина, в которых, экспериментальные и теоретически рассчитанные данные полностью подтверждают эффективность аллантоина в качестве

антиоксиданта в реакциях его радикальной атаки активными формами кислорода [14–18]. В этих работах показано, что в условиях окислительного стресса аллантиин модулирует активность ферментативной антиоксидантной системы. Аллантиин нивелирует H_2O_2 -индуцированный мутагенез, вероятно, препятствуя восстановлению перекиси в гидроксильный радикал или инактивируя последний, и снижает токсичность высоких концентраций H_2O_2 .

Сходство квантово-химических и энергетических характеристик аллантиина и аскорбата определило и подобие биологических эффектов в модельных системах *in vitro* и *in vivo*, в их способности тушить свободно-радикальные процессы и инактивировать генотоксичность перекиси водорода [19]. Результаты по влиянию исследованных соединений на индуцированную перекисью водорода SOS-индукцию показали, что максимальная антимуtagenная активность аллантиина регистрируется для концентрации 10^{-4} М, а аскорбата – для 10^{-2} М. Кроме того, антимуtagenная активность аллантиина сохраняется и для малых концентраций, в которых аскорбат начинает усиливать SOS-индукцию, вызванную перекисью. Таким образом, оба исследованных соединения обладают способностью подавлять генотоксическое действие перекиси водорода. Так же показано, что после обработки проростков корешков лука аллантиином в концентрации 10^{-6} – 10^{-5} М в сочетании с H_2O_2 (фиксация через 18 ч) достоверно ($p < 0,001$) снижается уровень аберраций. При тех же концентрациях имеется тенденция ($p < 0,01$) к нормализации митотического индекса. При фиксации через 42 ч митотический индекс нормализуется. Уровень аберраций снижается с достоверностью ($p < 0,01$) в присутствии аллантиина в концентрациях 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-3} М. Несомненным является тот факт, что аллантиин даже в очень высоких концентрациях, судя по величине митотического индекса, не оказывает ни цитотоксического, ни цитостатического эффекта, а заметным антимуtagenным действием обладают дозы, примерно соответствующие физиологическим дозам его содержания в плазме крови человека – $6,5 \cdot 10^{-6}$ М [19].

Наши исследования показали, что уровень аллантиина в сыворотке крови беременных женщин, будучи втрое выше этого показателя у небеременных женщин, претерпе-

вает существенные изменения в течение всей беременности [20, 21]. Наиболее существенное повышение содержания аллантиина отмечается до 7-й недели беременности. Во втором триместре беременности отмечен также повышенный уровень. В третьем триместре концентрация аллантиина значительно снижается, приближаясь к его уровню у мужчин и небеременных женщин. Повышение содержания аллантиина во время беременности отмечено у других млекопитающих. В частности, было показано, что уровень аллантиина повышается в амниотической жидкости крыс на 21-й день беременности и сохраняется повышенным в сыворотке крови во время вскармливания потомков, в течение 20 дней после родов [22]. У крыс и других млекопитающих, за исключением приматов, имеется фермент – уриказы, в результате деятельности которого образуется аллантиин. Увеличение содержания аллантиина во время беременности у грызунов можно объяснить увеличением экспрессии гена уриказы. А однозначно ответить на вопрос о происхождении аллантиина в сыворотке крови беременных женщин в настоящее время не представляется возможным, однако мы предполагаем, что значительное накопление аллантиина в сыворотке беременных женщин связано с его плодным происхождением. Вероятно, именно в этот период в печени плода происходит максимальная активация уриказы, образующей аллантиин, который, обладая анаболическим, антиоксидантным и антимуtagenными эффектами [19], обеспечивает значительный рост плода, наблюдаемый во втором триместре, и осуществляет его защиту от патогенных воздействий.

Таким образом, было показано что аллантиин – это экзогенный витамин, который является *ведущим фактором адаптации онтогенеза приматов к внешней среде*. Также аллантиин является одним из эндогенных доминирующих компонентов защиты развивающегося эмбриона от активных форм кислорода. Он обладает, как и ряд других водорастворимых витаминов, следующими свойствами:

- не синтезируется у приматов;
- является антиоксидантом;
- проявляет свойства репарагена и модулирует активность ROS-ферментов;
- обеспечивает жизнеспособность развивающегося эмбриона млекопитающих, в том числе и человека [19].

Вероятно, что в процессе эволюции изменение функций аллантаина как катаболита позволило аккредитировать иные свойства этой малой молекулы для выполнения защитных функций, присущих экзогенным биологическим активным соединениям – витаминам. Дальнейшие исследования биохимии аллантаина станут ключом к разгадке многих биологических процессов – от беременности до канцерогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mootz D. The crystal structure of DL-allantoin // *Acta Crystallogr.* 1965. Vol. 19. № 5. P. 726–734.
2. Wohler F., Liebig J. // *Ann. Chem.* 1838. № XXVI. P. 241
3. Wohler F., Frerichs F.T. // *Ann. Chem.* 1848. № XV. P. 335.
4. Neubauer C. // *Ann. Chem.* 1856. № XCIX. P. 206.
5. Salkowski E. Bildung von Allantoin sua Ham? // *Ber. Chem. Ges.* 1876. № IX. P. 719.
6. Wiechowski W. // *Biochem. Z.* 1910. № XXV. P. 431.
7. Wiechowski W. // *Biochem. Z.* 1910. № . XXV. P. 431.
8. Uyeno D. The physical properties and chemical composition of human amniotic fluid // *Amer. Journal of Physiol.* 1917. Vol. 37. № 1. P. 77–103.
9. Гуськов Е.П., Лукаш А.И. Избыточность фенотипа. Кислородный мутагенез и теория протекторного катаболизма. М., 1986. 38 с. Деп. В ВИНТИ 11.05.86. № 3363-В.86.
10. Генетика окислительного стресса. Ростов н/Д: Изд-во СКНЦ ВШ, 2009. 198 с.
11. Гуськов Е.П., Шкурат Т.П. Нестабильность генома соматических клеток человека, как адаптивная норма // *Успехи современной биологии.* 1989. Т. 108. Вып. 2. С. 163–172.
12. Andrews P. Evolution and environment in the Hominoidea // *Nature.* 1992. Vol. 360. P. 641–646.
13. Legendijk J., Ubbink J.B., Vermaak W.J. The determination of allantoin, a possible indicator of oxidant status, in human plasma // *J. Chromatogr. Sci.* 1995. Vol. 33. P. 186–193.
14. Гуськов Е.П., Шкурат Т.П., Милютин Н.П. Влияние аллантаина на активность ферментов? регулирующих ROS-зависимый статус организма // *Доклады Академии наук.* 2001. Т. 379. № 3. С. 398–401.
15. Гуськов Е.П., Клецкий М.Е., Корниенко И.В. и др. Аллантаин как тушитель свободных радикалов // *Доклады Академии наук.* 2002. Т. 383. № 3. С. 105–107.
16. Покудина И.О. Модификация низкомолекулярными азотистыми катаболитами мутагенного эффекта гипербарической оксигенации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2001. 24 с.
17. Шестопалов А.В., Шкурат Т.П., Микашинович З.И. и др. Биологические функции аллантаина // *Известия РАН. Серия биол.* 2006. № 5. С. 541–545.
18. Шестопалов А.В., Шкурат Т.П., Микашинович З.И. и др. Аллантаин – биологические свойства и функции // *Успехи современной биологии.* 2006. Т. 126. № 6. С. 586–591.
19. Гуськов Е.П., Прокофьев В.Н., Клецкий М.Е. и др. Аллантаин как витамин // *Доклады Академии наук.* 2004. Т. 398. № 6. С. 1–6.
20. Александрова А.А., Шкурат Т.П., Ломтева С.В. и др. Роль аллантаина в процессах репродукции // *Валеология.* 2008. № 4. С. 32–36.
21. Ломтева С.В. Изучение роли аллантаина в процессе репродукции человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2010. 24 с.
22. Morgan E.H., Hanson A. Serum and urine allantoin in pregnancy and lactation in the rat // *Acta Physiol. Scand.* 1964. Vol. 60. P. 164–169.

3 августа 2010 г.

**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@tvgnu.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 максимально-го 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., building 4, Tver, 170100, Russia, e-mail:ic@tvgnu.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. Количество 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 микробиологические 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* рибосомальных 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 тракт микроорганизмы не только синтезируют, но и утилизируют множество витаминов. Микробиота участвует в синтезе витаминов группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), витамина К, фолиевой кислоты 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 способствует синтезу и всасыванию витамина К, группы В, 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 К, филохинон – вырабатываются из продуктов растительного происхождения. Нехватка витамина К 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 В и витамина К [18].

Витамин В1 (*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 условиях 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 В1 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 растениях, ржаном и пшеничном хлебе грубого помола [1].

Витамин В2 (*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 В2 необходим для роста организма, участвует в процессах биологического окисления, способствует заживлению ран, обеспечивает световое и цветное 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 B2 богаты хлеб (из муки грубого помола), семена злаков, яйца, молоко, мясо, свежие овощи, рыба, горох [1, 20, 26].

Витамин B3 (*Nicotinic acid, Nicotinamide*) продуцируется *Bacteroides fragilis, Prevotellacopri, Ruminococcus lactaris, Clostridium difficile, Bifidobacterium infantis, Helicobacter pylori* и *Fusobacterium varium*. Количество его продукции в лабораторных условиях $1,12 \times 10^6$ 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 B3 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 B5 (*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 B5 содержится в высоких концентрациях в виде CoA или фосфопантотеина в печени, яйцах, курице и ферментированных соевых бобах [25, 26].

Витамин B6 (*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 B6 влияет на белковый обмен: участвует в реакциях синтеза и расщепления. Влияет на функцию нервной системы, на работу вестибулярного аппарата. Витамин B6 обуславливает устойчивость организма к воздушной и морской болезни [12]. Витамин B6 богаты: рыба, курица, тофу, батат и авокадо.

Витамин B7 (*Free Biotin*) продуцируется *Bacteroides fragilis, Lactobacillus helveticus, Fusobacterium varium, Campylobacter coli*. [26]. Количество его продукции в лабораторных условиях $4,67264 \times 10^{-6}$ 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* \times (Вес бактерий) \times (Атомная масса бактерий) = Количество производимого витамина бактериями.

Количество биотина = $40 \text{ мкм} \times 4,89 \times 10^{-13} \text{ г} \times 244 = 4,67264 \times 10^{-6}$ 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 B9 (*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 B12 (*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 мкг. Витамин B12 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 грибами и сине-зелеными водорослями, накапливается в печени (особенно у осетра и судака) и в почках [1, 12].

Витамин K2 (*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 варьиabelно, 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 B12 и K // 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. Ширококов В.П., Янковский Д.С., Димент Г.С. Мікробна екологія людини: навч. посіб. К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. 411 с.
7. Янковский Д.С., Ширококов 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. Bhawani Chamlagain, Tessa A. Sugito, Paulina Deptula, Minnamari Edelmann, Susanna Kariluoto, Pekka Varmanen, Vieno Piironen. In situ production of active vitamin B12 in cereal matrices using *Propionibacterium freudenreichii* // Food Sci Nutr. 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 analysis for 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 intestinal inflammatory 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' kishhečnoj 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: biologičeskie svoystva 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 kishhechnika kak organ immuniteta [Microflora of the intestine as an immunity]. *Pediatrics*. 2014;91(3):15-9. Russian.
5. Kuchumova SJ, Polujektova EA, Sheptulin AA. Fiziologičeskoe značenie kishhečnoj mikroflory [The physiological significance of intestinal microflora]. *RZhGGK*. 2011;21(5):17-27. Russian.
6. Shirobokov VP, Jankovskij DS, Diment GS. Mikrobna ekologija ljudini: navch. Posib [Microbna ekologiya people]. K.: TOV «Chervona Ruta-Turs»; 2011. Russian.
7. Jankovskij DS, Shirobokov VP, Dymant GS. Integral'naja rol' simbiotičeskoj mikroflory v fiziologii čeloveka [Integral role of symbiotic microflora in human physiology]. K.: TOV «Chervona Ruta-Turs»; 2011. Russian.
8. Jankovskij DS, Dymant GS. Mikroflora i zdorov'e čeloveka [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 analysis for 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. Hasan Mohajeri M, Robert JM. Brummer, Robert A. Rastall, Rinse K. Weersma, Hermie M. Harmsen, Marijke Faas, 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, Athanasia Baka 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, Kento Sawane, 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 intestinal inflammatory 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. *Adv Nutr*. 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. Vliyanie 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>

Обоснование применения зеленого чая «Матча» в производстве сбивных кондитерских изделий функционального назначения

Жанна В. Новикова	¹	zh_novikova@mail.ru
София М. Сергеева	¹	sergeeva@mgupp.ru
Александра Д. Захарова	¹	alexandra0925@mail.ru
Юлия А. Семисажонова	¹	semisazhonovajulia@gmail.com

¹Московский государственный университет пищевых производств, Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия

Аннотация. Статья посвящена разработке рецептуры сбивного кондитерского изделия функционального назначения, с использованием нетрадиционного сырья, в качестве которого был выбран зеленый чай «Матча». Периодический прием чая Матча способствует сохранению здорового состояния организма человека, предотвращая развитие многих заболеваний. В настоящий момент в Московском государственном университете пищевых производств ведутся исследования по разработке функционального сбивного кондитерского изделия, а именно маршмеллоу с использованием зеленого чая «Матча». Для определения возможности внесения чая «Матча» было проведено сравнение химических составов маршмеллоу, приготовленного по классической рецептуре и маршмеллоу с зеленым чаем «Матча». Было обнаружено, что 100 г. изделия удовлетворяют суточную потребность взрослого человека в следующих нутриентах: 83% – блоки абсорбционной радикальной способности кислорода (The Oxygen Radical Absorption Capacity (ORAC), 300% полифенолов, 33% Витамин А (ретинол), 36% Витамин А (бета-каротин), 12% Витамин В1, 100% Витамин К. Органолептическая оценка образцов показала, что в отличие от образца маршмеллоу, приготовленного по классической рецептуре, маршмеллоу с чаем «Матча» имеет терпкий травяной вкус и зеленый оттенок, при определении остальных показателей различий не выявлено. С помощью текстурного анализатора были проведены реологические исследования, а именно определение прочности и упругости готовых изделий. Прочность маршмеллоу с зеленым чаем «Матча» ниже, чем маршмеллоу, приготовленного по классической рецептуре, однако это не влияет на обеспечение достаточной формоудерживающей способности изделия.

Ключевые слова: чай «Матча», зеленый чай, нетрадиционное сырье, диетическое изделие, сбивное изделие, кондитерское изделие.

Justification of the use of green tea "Matcha" in the production of functional confectionery

Zhanna V. Novikova	¹	zh_novikova@mail.ru
Sofia M. Sergeeva	¹	sergeeva@mgupp.ru
Alexandra D. Zakharova	¹	alexandra0925@mail.ru
Julia A. Semisazhonova	¹	semisazhonovajulia@gmail.com

¹Moscow state university of food production, Volokolamsk highway, 11, Moscow, 125080, Russia

Abstract. The article is devoted to the development of a functional confectionery compounding confectionery product using non-traditional raw materials, which was chosen as Matcha green tea. Periodic reception of Matcha tea helps to preserve the healthy state of the human body, preventing the development of many diseases. Currently, Moscow State University of Food Production is conducting research on the development of a functional confection, namely marshmallows using Matcha green tea. To determine the possibility of making Matcha tea, a comparison was made of the chemical compositions of marshmallows prepared according to the classic recipe and marshmallows with Matcha green tea. It was found that 100 g of the product satisfies the daily need of an adult in the following nutrients: 83% - The Oxygen Radical Absorption Capacity (ORAC) units, 300% polyphenols, 33% Vitamin A (retinol), 36% Vitamin A (beta carotene), 12% Vitamin B1, 100% Vitamin K. The organoleptic evaluation of the samples showed that, unlike the marshmallow sample prepared according to the classical recipe, Matcha marshmallow with Matcha tea has a tart herbal taste and a green tint; no significant differences were found in determining the other indicators. Using a textural analyzer, rheological studies were carried out, namely, the determination of the strength and elasticity of the finished products. The strength of marshmallows with matcha green tea is lower than that of the classic recipes, but this does not affect the provision of sufficient form holding capacity of the product.

Keywords: Matcha tea, green tea, unconventional raw materials, dietary product, whipped product, confectionery.

Введение

Своеобразный, не похожий на другие сорта, чай «Матча», высоко ценимый в Японии, постепенно завоевал популярность в Европе и Северной Америке. Особенно полезен порошковый вариант, так как в этом случае чайные листья перерабатываются полностью.

Зеленый чай «Матча» производится по отличному от обычного зеленого чая технологиям. Его получают из чайного растения

Camellia sinensis. В начале апреля после появления первых побегов чайных листьев их закрывают большими рамками, добиваясь снижения интенсивности протекания процессов фотосинтеза.

Через 12–20 ч после сбора чайные листья пропаривают 15–20 с, что предотвращает процессы окисления и распада питательных веществ. Затем листья обдуваются, сушатся и измельчаются до состояния пудры [3].

Для цитирования

Новикова Ж.В., Сергеева С.М., Захарова А.Д., Семисажонова Ю.А. Обоснование применения зеленого чая «Матча» в производстве сбивных кондитерских изделий функционального назначения // Вестник ВГУИТ. 2019. Т. 81. № 1. С. 168–172. doi:10.20914/2310-1202-2019-1-168-172

For citation

Novikova Zh.V., Sergeeva S.M., Zakharova A.D., Semisazhonova Ju.A. Justification of the use of green tea "Matcha" in the production of functional confectionery. *Vestnik VGUIT* [Proceedings of VSUET]. 2019. vol. 81. no. 1. pp. 168–172. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2019-1-168-172

В состав чая «Матча» входят аминокислоты, полифенолы, теофиллин, галлат эпигаллокатехина (EGCG), пищевые волокна, витамины А, В₁, В₂, В₆, С, Е, К и минералы: кальций, магний, фосфор, натрий, цинк, также содержится больше антиоксидантов, чем в чернике.

Периодический прием чая «Матча» поддерживает здоровое состояние организма человека, предотвращая развитие многих заболеваний. Этот чай нормализует артериальное давление;

является натуральным иммуностимулятором; ускоряет метаболизм; способствует выведению шлаков и токсинов, свободных ионов металла; снижает уровень холестерина; способствует выработке серотонина и дофамина, что улучшает мозговую активность и повышает настроение; обладает мощным антиоксидантным действием [6].

В 1 г сухого продукта содержится множество питательных веществ (таблица 1) [2].

Таблица 1.

Содержание питательных веществ в 1 г сухого чая «Матча»

Table 1.

Nutrient content in 1 g of dry tea «Matcha»

Наименование питательного вещества Nutrient Name	Содержание Content	Суточная норма Daily rate
Пищевые волокна, мг	Alimentary fiber, mg	385
Абсорбционная радикальная способность кислорода (АРСК), мкмоль	The Oxygen Radical Absorption Capacity (ORAC), umol	1384
Полифенолы, мг	Polyphenols, mg	100
Теофиллин, мг	Theophylline, mg	6,42
Витамины и минералы Vitamins and Minerals		
Кальций, мг	Calcium, mg	4,2
Медь, мг	Copper, mg	0,006
Железо, мг	Iron, mg	0,17
Магний, мг	Magnesium, mg	2,3
Фосфор, мг	Phosphorus, mg	3,5
Калий, мг	Potassium, mg	27
Натрий, мг	Sodium, mg	0,06
Витамин А (бета-каротин), мкг	Vitamin A (beta carotene), mg	595
Витамин А (ретинол эквив.), мкг	Vitamin A (retinol equiv.), mcg	99,17
Витамин В ₁ , мг	Vitamin B ₁ , mg	0,06
Витамин В ₂ , мг	Vitamin B ₂ , mg	0,0135
Витамин В ₆ , мг	Vitamin B ₆ , mg	0,009
Витамин С, мг	Vitamin C, mg	0,6
Витамин Е, мг	Vitamin E, mg	0,281
Витамин К, мкг	Vitamin K, mcg	29
Цинк, мг	Zinc, mg	0,063

Чай «Матча» содержит высокую концентрацию антиоксидантов по сравнению со всеми известными фруктами и овощами.

Испытание абсорбционной радикальной способности кислорода (ORAC) проводится Министерством сельского хозяйства США и университетом Тафтса (США) для определения антиоксидантного потенциала еды и напитков. Результаты последних испытаний ORAC показали, что чай «Матча» содержит 1384 блока ORAC в 1 г, что превышает показатели других овощей и фруктов, богатых антиоксидантами (таблица 2) [4].

В целом, зеленый чай «Матча» содержит в 10–15 раз больше питательных веществ по сравнению с традиционными видами чая: зеленым, белым, черным [5].

Таблица 2.

Лучшие антиоксидантные продукты – ORAC единиц в 1 г (мкмоль/г)

Table 2.

The best antioxidant products are ORAC units in 1 gram (umoleTE/g)

Наименование продукта Product name	Содержание Content
Малина	Raspberries
Шпинат	Spinach
Красный виноград	Red grapes
Ежевика	Blackberry
Черника	Blueberries
Изюм	Raisins
Чернослив	Prunes
Асаи	Acai
Зеленый чай (листья)	Green tea (leaves)
Зеленый Чай (заваренный)	Green tea (brewed)
Зеленый чай «Матча»	Matcha Green Tea

Все вышеперечисленные свойства данного чая уже много лет используются при производстве сахаристых и мучных кондитерских изделий (конфеты, пирожные, торты, печенье, рулеты, мороженое, пудинги, муссы, кремы, сиропы, желе и т. д.) в странах Азии [1]. Чайный порошок не только обогащает продукт новыми нотками вкуса, но и окрашивает его в приятный зеленоватый цвет, также он является компонентом различных безалкогольных и алкогольных коктейлей [11, 12].

В Московском государственном университете пищевых производств ведутся исследования по разработке функционального сбивного кондитерского изделия, а именно маршмеллоу с использованием зеленого чая «Матча».

Для определения возможности внесения чая «Матча» было проведено сравнение химического состава маршмеллоу, приготовленного по классической рецептуре, и маршмеллоу с зеленым чаем «Матча» на 100 г продукта (таблицы 3, 4).

Таблица 3.

Химический состав маршмеллоу

Table 3.

Chemical composition of marshmallow

Наименование продукта Product name	Белки, г Proteins, g	Жиры, г Fats, g	Углеводы, г Carbohydrates, g	Пищевые волокна, г Alimentary fiber, g	Энергетическая ценность, ккал The energy value, kcal	Блоки ORAC umole TE/g ORAC umole TE/g	Полифенолы, г Polyphenols, mg	Витамин А (ретинол), мкг Vitamin A (retinol equiv.), mcg	Витамин А (бета-каротин), мг Vitamin A (beta carotene), mg	Витамин В1, мг Vitamin B1, mg	Витамин К, мкг Vitamin K, mcg
Маршмеллоу, приготовленное по классической рецептуре Marshmallow, prepared according to the classic recipe	1,7	-	100	-	406	-	-	-	-	-	-
Маршмеллоу с зеленым чаем «Матча» Marshmallow with green tea Matcha	4,4	0,1	101	1,1	407	4152	300	297	1,8	0,18	300
Удовлетворение суточной потребности человека Satisfaction of the daily needs of the person						83%	300%	33%	36%	12%	100%

Было обнаружено, что 100 г. изделия удовлетворяет суточную потребность взрослого человека в следующих нутриентах:

83% – блоки ORAC, 300% полифенолы, 33% витамин А (ретинол), 36% витамин А (бета-каротин), 12% витамин В1, 100% витамин К.

Таблица 4.

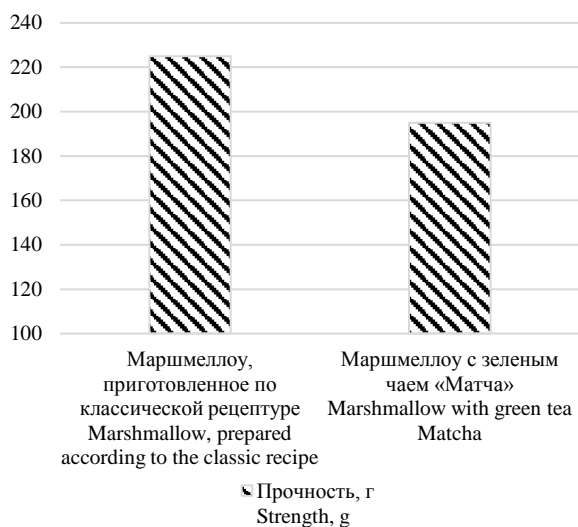
Органолептические показатели маршмеллоу

Table 4.

Organoleptic indicators of marshmallow

Наименование показателя Name of the indicator		Характеристика показателей Characteristics of indicators			
		Маршмеллоу, приготовленное по классической рецептуре Marshmallow, cooked according to classic recipes		Маршмеллоу с зеленым чаем «Матча» Marshmallow with Matcha Green Tea	
Цвет	Colour	Белый, матовый	White, matte	Нежно-зеленый, матовый	Pale green, matte
Консистенция	Consistency	Плотная, упругая	Dense, elastic	Плотная, упругая	Dense, elastic
Вкус и запах	Taste and smell	Сладкий, без посторонних запахов и примесей	Sweet, without foreign smells and impurities	Сладкий, с тонким травяным вкусом, без посторонних запахов и примесей	Sweet, with a subtle herbal taste, without foreign odors and impurities
Структура	texture	Равномерная мелкопористая, без дефектов	Uniform fine-pored, without defects	Равномерная мелкопористая, без дефектов	Uniform fine-pored, without defects
Форма	The form	Кубики 2 x 2 см	Cubes 2 x 2 cm	Кубики 2 x 2 см	Cubes 2 x 2 cm
Поверхность	Surface	Без затвердевания на гранях, без выделения сиропа или жидкости	Without hardening on the faces, without separation of the syrup or liquid	Без затвердевания на гранях, без выделения сиропа или жидкости	Without hardening on the faces, without separation of the syrup or liquid

Из таблицы 4 следует, что структура, форма и поверхность контрольного и исследуемого образца без существенных различий. Маршмеллоу с использованием чая «Матча» имеет терпкий травяной вкус и зеленый оттенок.



С помощью текстового анализатора были проведены реологические исследования, а именно определение прочности и упругости готовых изделий (рисунок 1).

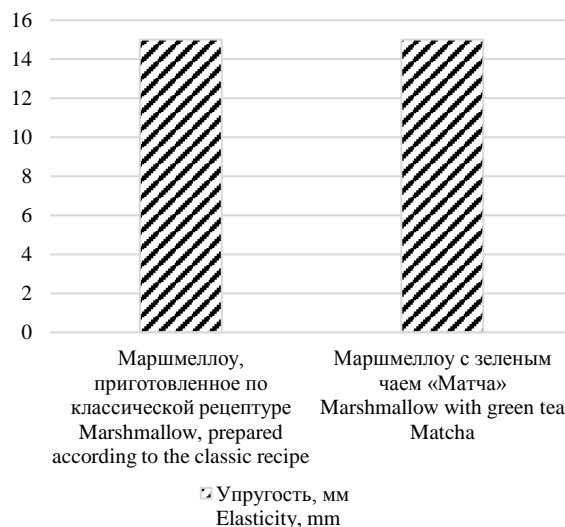


Рисунок 1. Реологические показатели маршмеллоу
Figure 1. Rheological indicators of marshmallow

Результаты показали, что, несмотря на небольшие расхождения в плотности, маршмеллоу с зеленым чаем «Матча» не уступает изделию, приготовленному по классической рецептуре.

Заключение

Таким образом, внесение зеленого чая «Матча» способствует увеличению биологической

ценности при сохранении высоких органолептических и реологических показателей.

Планируется разработка оптимальной рецептуры сбивного кондитерского изделия и изучение возможности использовать продукт для функционального питания.

ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ Р 53041–2008. Изделия кондитерские и полуфабрикаты кондитерского производства. Термины и определения. М.: Стандартинформ, 2012.
- Иванов А. Нормативные документы индустрии питания: справочник; изд. 7-е, испр. и доп. МИГ «Ресторанные ведомости», 2012. 400 с.
- Матча – японский церемониальный чай – TeaTerra. URL: <https://www.tea-terra.ru/2014/01/07/11895/>
- Cao G., Russell R.M., Lischner N., Prior R.L. Serum Antioxidant Capacity Is Increased by Consumption of Strawberries, Spinach, Red Wine or Vitamin C in Elderly Women // *Journal of Nutrition*. 1998. V. 128. № 12. P. 2383–2390. doi: 10.1093/jn/128.12.2383
- Cao G., Booth S.L., Sadowski J.A., Prior R.L. Increases in human plasma antioxidant capacity after consumption of controlled diets high in fruit and vegetables // *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998. V. 68. № 5. P. 1081–1087. doi: 10.1093/ajcn/68.5.1081
- Sabu M., Priya T.T., Kuttan R., Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review // *Chinese Medicine*. 2010. V. 5. № 1. doi: 10.1186/1749-8546-5-13
- Валиулина Д.Ф., Макарова Н.В., Будылин Д.В. Сравнительный анализ химического состава и антиоксидантных свойств разных видов чая как исходного сырья для производства чайных экстрактов // *Вестник ВГУИТ*. 2018. Т. 80. № 2. С. 249–255. doi: 10.20914/2310-1202-2018-2-249-255

- Nishimura T., Kabata K., Koike A., Ono M. et al. In vitro Anti-inflammatory Effects of Edible Igusa Soft Rush (*Juncus effusus L.*) on Lipoxygenase, Hyaluronidase, and Cellular Nitric Oxide Generation Assays: Comparison with Matcha Green Tea (*Camellia sinensis L.*) // *Food Science and Technology Research*. 2016. V. 22. № 3. P. 395–402.
- Burcu A. et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antibacterial Potential of Different Drinks Based on Matcha Tea // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2018. V. 374. № 1. P. 012072.
- Nishitani E., Sagesaka Y.M. Simultaneous determination of catechins, caffeine and other phenolic compounds in tea using new HPLC method // *Journal of Food Composition and Analysis*. 2004. V. 17. № 5. P. 675–685. doi: 10.1016/j.jfca.2003.09.009

REFERENCES

- GOST R 53041–2008. Izdeliya konditerskiye i polufabrikaty konditerskogo proizvodstva. Terminy i opredeleniya [State Standard 53041–2008. Confectionery and half-finished products of confectionery manufacture. Terms and definitions]. Moscow, Standardinform, 2012. (in Russian).
- Ivanov A. Normativnyye dokumenty industrii pitaniya [Normative documents of the food industry]. MIG “Restorannyye vedomosti”, 2012. 400 p. (in Russian).
- Matcha – yaponskiy tseremonial’nyy chay – TeaTerra [Match – Japanese ceremonial tea – TeaTerra]. Available at: <https://www.tea-terra.ru/2014/01/07/11895/> (in Russian).

4 Cao G., Russell R.M., Lischner N., Prior R.L. Serum Antioxidant Capacity Is Increased by Consumption of Strawberries, Spinach, Red Wine or Vitamin C in Elderly Women. *Journal of Nutrition*. 1998. vol. 128. no. 12. pp. 2383–2390. doi: 10.1093/jn/128.12.2383

5 Cao G., Booth S.L., Sadowski J.A., Prior R.L. Increases in human plasma antioxidant capacity after consumption of controlled diets high in fruit and vegetables. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998. vol. 68. no. 5. pp. 1081–1087. doi: 10.1093/ajcn/68.5.1081

6 Sabu M., Priya T.T., Kuttan R., Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chinese Medicine*. 2010. vol. 5. no. 1. doi: 10.1186/1749-8546-5-13

7 Valiulina D.F., Makarova N.V., Budylin D.V. Comparative analysis of the chemical composition and antioxidant properties of different types of tea as a raw material for the production of tea extracts. *Vestnik VGUIT*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жанна В. Новикова к.т.н., профессор, кафедра технологии предприятий индустрии питания и сервиса, Московский государственный университет пищевых производств, Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия, zh_novikova@mail.ru

София М. Сергеева ассистент, кафедра технологии предприятий индустрии питания и сервиса, Московский государственный университет пищевых производств, Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия, sergeeva@mgupp.ru

Александра Д. Захарова магистр, кафедра технологии предприятий индустрии питания и сервиса, Московский государственный университет пищевых производств, Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия, alexandra0925@mail.ru

Юлия А. Семисажонова соискатель, кафедра технологии предприятий индустрии питания и сервиса, Московский государственный университет пищевых производств, Волоколамское шоссе, 11, г. Москва, 125080, Россия, semisazhonovajulia@gmail.com

КРИТЕРИЙ АВТОРСТВА

Жанна В. Новикова предложил методику проведения эксперимента и организовал производственные испытания, написал рукопись, корректировал её до подачи в редакцию и несёт ответственность за плагиат

София М. Сергеева провела эксперимент, выполнила расчёты, консультация в ходе исследования

Александра Д. Захарова, Юлия А. Семисажонова обзор литературных источников по исследуемой проблеме, проведение эксперимента, выполнение расчётов

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПОСТУПИЛА 18.12.2018

ПРИНЯТА В ПЕЧАТЬ 04.02.2019

[Proceedings of VSUET]. 2018. vol. 80. no. 2. pp. 249-255. doi: 10.20914/2310-1202-2018-2-249-255 (in Russian).

8 Nishimura T., Kabata K., Koike A., Ono M. et al. In vitro Anti-inflammatory Effects of Edible Igusa Soft Rush (*Juncus effusus* L.) on Lipoxygenase, Hyaluronidase, and Cellular Nitric Oxide Generation Assays: Comparison with Matcha Green Tea (*Camellia sinensis* L.). *Food Science and Technology Research*. 2016. vol. 22. no. 3. pp. 395-402.

9 Burcu A. et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antibacterial Potential of Different Drinks Based on Matcha Tea. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2018. vol. 374. no. 1. pp. 012072.

10 Nishitani E., Sagesaka Y.M. Simultaneous determination of catechins, caffeine and other phenolic compounds in tea using new HPLC method. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2004. vol. 17. no. 5. pp. 675–685. doi: 10.1016/j.jfca.2003.09.009

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Zhanna V. Novikova Cand. Sci. (Engin.), professor, technologies of enterprises of food industry and service department, Moscow state university of food production, Volokolamsk highway, 11, Moscow, 125080, Russia, zh_novikova@mail.ru

Sofia M. Sergeeva assistant lecturer, technologies of enterprises of food industry and service department, Moscow state university of food production, Volokolamsk highway, 11, Moscow, 125080, Russia, sergeeva@mgupp.ru

Alexandra D. Zakharova master student, technologies of enterprises of food industry and service department, Moscow state university of food production, Volokolamsk highway, 11, Moscow, 125080, Russia, alexandra0925@mail.ru

Julia A. Semisazhonova applicant, technologies of enterprises of food industry and service department, Moscow state university of food production, Volokolamsk highway, 11, Moscow, 125080, Russia, semisazhonovajulia@gmail.com

CONTRIBUTION

Zhanna V. Novikova proposed a scheme of the experiment and organized production trials, wrote the manuscript, correct it before filing in editing and is responsible for plagiarism

Sofia M. Sergeeva conducted an experiment, performed computations, consultation during the study

Alexandra D. Zakharova, Julia A. Semisazhonova review of the literature on an investigated problem, experiment, computations

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

RECEIVED 12.18.2018

ACCEPTED 2.4.2019

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 антивитамины 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 антивитаминовых 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 Smashevsky,
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 антивитаминовые 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 В₁₂, А 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 пережевывании, 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 пережевываем витамин С приходит к соприкосновению 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 съесть 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 антивитамином, 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 В₁₂), 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 В 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 В 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 В ₆)	Его недостаток может вызывать: сильное выпадение волос, потерю аппетита, головокружение, онемение; анемию, медленное заживление ран, депрессию, возможны нарушения психики.
Кобаламин(Витамин В 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 В 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 безвитаминая 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 тиамин (В₁), 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 В₁ (тиамин), витамин В₂ (рибофлавин), витамин РР (ниацин),

Витамин В₅ (пантотеновая кислота), витамин В₆ (пиридоксин), витамин В₉ (фолиевая кислота), витамин В₁₂ (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 В₅), 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 В₉) и заодно усилить его биологические свойства. Это важный витамин, который участвует в синтезе белка и активирует процессы кроветворения. 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 антивитаминого действия, и др.

Их подразделяют на две группы [4]: Одна группа – специфические антивитамины– это антивитамины, имеющие структуру, сходную со структурой витамина и поэтому их антивитаминое действие основано на конкурентном вытеснении витамина из апофермента. Соединяясь с ним они, препятствуют 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, ограничивающих 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 гиповитаминозом. 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 показательны 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 введении подкожно, проявляла типичное антивитаминозное действие в отношении пантотеновой кислоты [25].

Одним из первых природных антивитаминов, обнаруженных в растении, был антивитамины 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 антивитамины 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].

Впоследствии 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 антивитаминозного 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 антивитаминозное 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 антивитаминозное 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 A [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 *S. 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 A.

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 активности 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 тиамин (В₁). Позже было установлено, что в тканях сырого карпа содержится фермент тиаминазы, расщепляющий тиамин до неактивного соединения. Это явление было обнаружено и не только у пресноводных рыб. Так обследуя жителей Таиланда, врачи выявили у многих дефицит тиамин. Исследования показали, что виновницей в недостатке тиамин – та же тиаминазы. Она содержится в рыбе, которую население в больших количествах использует в питании в сыром виде. Но в небольших количествах тиаминазы 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 антивитаминого 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 антивитаминое 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 преимуществ сырой еды перед вареной.

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 В₆), который был назван авторами гинкготоксин 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 пиридоксалькиназы, 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 антивитамины обнаруживаются 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 антивитаминых 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 В₁) 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 В₁, но и В₂, В₃ и РР, благодаря чему задерживают их рост и размножение. Аналогичный механизм, очевидно, определяет и действие некоторых противомаларийных препаратов — акрихина и хинина, являющихся антагонистами рибофлавина (витамина В₂) [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 антивитаминовых 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*, *Oryzophilus 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. nubilalis*. 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 антивитаминовыми препаратами было эффективным при обработке вегетирующих растений. Опрыскивание 0,1% раствором синтетических антивитаминов окситиамина, пиритиамина и дезоксиридоксина растений фасоли было достаточным для подавления роста и повреждения личинок мексиканского фасолевого жука. Антивитаминальное действие этих антивитаминов доказывается тем, что при добавлении соответствующих витаминов тиамина и пиридоксина в соотношении 1:1 (витамин/антивитамины) эффект антивитаминов устранялся. Другие антивитаминальные 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 содержания 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 антивитаминозного 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 антивитаминовых 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 содержания 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://www.hameleon.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-antivitamininy.html>.
- 4.Антивитамины. Cozyhomestead.ru>Rastenia_110309.html
- 5.Балин Денис. Топ фактор об «антивитаминах» Denis-balinlicjournal.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., Смахэўскі М.Д., Андрасюк Г.А., Будзько Т.М., Грыневич У.П., Антывітамінныя ўласцівасці пірэвіну (прыроднага фактару з пасяўнога гароху) у адноінах да пантатэнавай кіслаты ў белых пацокоў.// Весціакадеміі навук БССР.Серыя Біялагічных навук. – 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! <http://www.bigmir.net>. Осторожно; антивитамины! IVONA.
- 10.Островский Ю. М., Мойсеенок А.Г., Смашевский Н.Д., Пузач С.С. Природные антивитаминовые факторы // Тез.симп. докл. 3-го Всесоюзного биохимического съезда (Рига, октябрь 1974 г.) Рига: Знание, 1974. С. 252-253
- 11.Островский Ю.М. Антивитамины, 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 фундаментальные 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 – антивитамины пантотеновой кислоты из *Pisum sativum* и его действие на дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* // В сб. Вопросы ботаники и физиологии растений. Хабаровский пединститут, 1965.– с.3-16
16. Смашевский 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 растений. 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 фундаментальные 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](http://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 антимагнетических витаминов 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, Katrin Fiehe, Julia Groß, Christel Drewke, Thomas Hemscheidt, Eckhard Leistner. 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. Encyclopaedia. Com. 7 jul.2009<<http://www.encyclopedia.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. с. 670-674)
30. Liener T.E. Implications of antinutritional components in Soyben Foots/ *Critical Revvies in Food Science and Nutrition.* 1994. 34 (1).– С. 31-37.
31. Morgan T.D., Oppert B., Czaplа T.H., Kramer K.J. Avidin and Streptavidin as insecticidal and growth ingibiting dietary 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 B₆ 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.c.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 связано 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.