

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

А. Г. Мирошниченко
А. А. Крянга

ФАРМАКОЛОГИЯ ВИТАМИНОВ, ИХ АНАЛОГОВ И АНТАГОНИСТОВ

Учебное пособие



Томск
Издательство СибГМУ
2020

УДК 615.015 (075.8)

ББК 52.81

М 64

Мирошниченко, А. Г.

М 64 Фармакология витаминов, их аналогов и антагонистов : учебное пособие / А. Г. Мирошниченко, А. А. Крянга – Томск: Издательство СибГМУ, 2020. – 112 с.

ISBN 978-5-98591-136-7

В учебном пособии представлены современные данные о фармакодинамике и фармакокинетики витаминов, их аналогов и некоторых антагонистов, имеющих клиническое значение.

Пособие разработано в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования по специальностям укрупненных групп 30.00.00 Фундаментальная медицина, 31.00.00 Клиническая медицина, 32.00.00 Науки о здоровье и профилактическая медицина, 33.00.00 Фармация и предназначено для студентов, осваивающих дисциплины «Фармакология», «Клиническая фармакология».

УДК 615.015 (075.8)

ББК 52.81

Рецензенты:

Л. В. Ловцова – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (г. Нижний Новгород);

П. Г. Мадонов – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск).

Рекомендовано к печати учебно-методической комиссией лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 108 от 09.06.2020)

ISBN 978-5-98591-136-7

© Издательство СибГМУ, 2020

© Мирошниченко А. Г., Крянга А. А., 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Гиповитаминозы и гипервитаминозы	10
1.1. Недостаточность витаминов.....	10
1.2. Основные причины развития гиповитаминозов... 11	
1.3. Классификация гиповитаминозов.....	13
1.4. Гипервитаминозы.....	13
Глава 2. Водорастворимые витамины, их аналоги и антагонисты	15
2.1. Витамин В ₁	15
2.2. Витамин В ₂	20
2.3. Витамин РР.....	25
2.4. Витамин В ₅	30
2.5. Витамин В ₆	34
2.6. Витамин В ₉	38
2.7. Витамин В ₁₂	48
2.8. Витамин С.....	50
2.9. Витамин Н (В ₇).....	56
Глава 3. Жирорастворимые витамины, их аналоги и антагонисты	61
3.1. Витамин А.....	61
3.2. Витамин D.....	71
3.3. Витамин Е.....	80
3.4. Витамин К.....	86
Заключение.....	98
Тестовые задания.....	99
Ответы на тестовые задания.....	110
Рекомендуемая литература.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что прошло более 100 лет активного изучения витаминов, четкого определения этой группы веществ до настоящего времени нет. Этот факт подтверждается существованием множества определений, которые не отражают в полной мере значимости витаминов в обеспечении нормального функционирования клеток, органов и тканей организма. Казимир Функ, давший название и первым предложивший термин «витамины», предусматривал обязательное наличие в их составе аминогруппы. Однако в дальнейшем этот признак утратил свое значение: были открыты витамины, в которых аминогруппа отсутствовала.

По мере развития биохимии, фармакологии и накопления научных данных формировались обязательные признаки, которыми должны обладать вещества, относящиеся к витаминам.

Ниже приведены самые распространенные варианты определения витаминов, которые можно встретить в современной научной литературе.

Витамины – это экзогенные органические низкомолекулярные вещества, необходимые для адекватного обмена веществ и не являющиеся энергетическими субстратами.

Витамины – это необходимые для жизнедеятельности низкомолекулярные органические соединения, синтез которых в организме человека невозможен, либо ограничен.

Витамины – это органические пищевые вещества, которые требуются для нормального метаболизма в малых дозах и не могут синтезироваться организмом человека в адекватных количествах.

Витамины – это группа незаменимых для организма человека и животных органических соединений, обладающих очень высокой биологической активностью, присутствующих в ничтожных количествах в продуктах питания, но имеющих большое значение для нормального обмена веществ и жизнедеятельности.

На сегодняшний день источниками витаминов для человека являются не только продукты питания, но также *лекарственные препараты* и биологически активные добавки к пище, имеющие удобную форму для ежедневного применения.

Во времена, когда люди не подозревали о существовании витаминов, возникновение многих заболеваний было просто необъясни-

мо. Большое удивление вызывало то, что при достаточном, но однообразном питании у людей развивались тяжелые болезни.

Настоящим бичом для мореплавателей долгое время была *цинга* (*скорбут*), от нее погибало больше моряков, чем в сражениях или от кораблекрушений. Так, из 160 участников экспедиции Васко да Гама, прокладывавшей морской путь в Индию, 100 человек погибли от цинги. Цинга долгое время поражала мореплавателей и путешественников. Отважные, сильные мужчины чувствовали слабость, у них кровоточили десны, выпадали зубы, появлялись кровоподтеки на коже, и, наконец, возникали кровоизлияния, часто со смертельным исходом.

С древних времен дети страдали *рахитом* – заболеванием, при котором кости теряют свою прочность и меняют форму. Даже на картинах мастеров эпохи Возрождения можно увидеть детей с признаками этой болезни. У них искривленные кости конечностей, деформированная грудная клетка и непропорционально большая голова. В Англии в эпоху промышленной революции в XVIII веке среди детей и подростков, работавших на промышленных предприятиях, рахит носил характер эпидемии.

Ко второй половине XIX века было выяснено, что пищевая ценность продуктов питания определяется содержанием в них в основном таких веществ как белки, жиры, углеводы, минералы и вода. Считалось общепризнанным, что если в пищу человека входят в определенных количествах все эти вещества, то она полностью отвечает биологическим потребностям организма. Это мнение прочно укоренилось в науке и поддерживалось такими авторитетными учеными того времени, как Макс Йозеф Петтенкофер, Карл Фойт, Макс Рубнер.

Однако практика далеко не всегда подтверждала правильность укоренившихся представлений о полноценности пищи. Практический опыт врачей и клинические наблюдения издавна указывали на существование ряда специфических заболеваний, непосредственно связанных с дефектами питания. История морских и сухопутных путешествий демонстрировала ряд примеров, указывавших на то, что возникновение цинги может быть предотвращено, а цинготные больные могут быть вылечены, если в их пищу вводить определенное количество лимонного сока или отвара хвои. Данное обстоятельство твердо указывало на то, что цинга и некоторые другие болезни связаны с де-

фектами питания. Соответственно для предупреждения и лечения таких заболеваний необходимо употреблять дополнительные вещества, которые содержатся не в каждом продукте питания.

Экспериментальное обоснование и научно-теоретическое обобщение бесценного практического опыта впервые стали возможны благодаря исследованиям русского ученого Николая Лунина, изучавшего в лаборатории Густава Бунге роль витаминов и минеральных веществ в питании.

Николай Лунин проводил свои опыты на мышах, которые питались искусственно приготовленной пищей. Эта пища состояла из смеси очищенного казеина (основного белка молока), молочного жира, молочного сахара (лактозы), солей, входящих в состав молока и воды. Казалось, что в такой смеси были все необходимые составные части молока. Между тем мыши, находившиеся на такой диете, не росли, теряли в массе и погибали. В то же время мыши контрольной группы, получавшие натуральное молоко, развивались совершенно нормально. На основании этих работ Лунин в 1880 г. пришел к следующему заключению: «...если, как учат вышеупомянутые опыты, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания».

Это было важное открытие, опровергавшее установившиеся положения в науке о питании. Результаты работ Лунина стали оспариваться. Оппоненты пытались объяснить, например, что искусственно приготовленная пища, которой он в своих опытах кормил животных, была невкусной и т.д. В 1890 г. К.А. Сосин повторил опыты Лунина с иным вариантом искусственной диеты и полностью подтвердил его выводы. Однако даже после этого вывод Лунина не сразу получил всеобщее признание.

В 20-х гг. XX века этой проблемой занялся Фредерик Хопкинс, который в 1929 г. «За открытие витаминов, стимулирующих процессы роста» получил Нобелевскую премию. В своей благодарственной речи во время церемонии вручения премии он отметил заслуги Лунина, но приоритет оставил за собой.

Блестящим подтверждением правильности вывода Николая Лунина стало также установление причины болезни *бери-бери*, которая

была особенно широко распространена в Японии и Индонезии среди населения, питавшегося преимущественно полированным рисом. Нидерландский врач-патолог Христиан Эйкман, работавший в тюремном госпитале на острове Ява, в 1896 г. подметил, что куры, содержащиеся во дворе госпиталя и питавшиеся полированным рисом, страдали заболеванием, напоминающим бери-бери. После перевода кур на питание неочищенным рисом болезнь проходила. Наблюдения Эйкмана за состоянием здоровья заключенных тюрем Явы показали, что среди людей, питавшихся очищенным рисом, бери-бери заболевал в среднем один человек из 40, тогда как в группе людей, питавшихся неочищенным рисом, заболевал лишь один человек из 10 000.

Стало ясно, что в оболочке риса (рисовых отрубях) содержится какое-то неизвестное вещество, предохраняющее от данного заболевания. В 1911 г. польский ученый Казимир Функ выделил это вещество в кристаллическом виде, оно было довольно устойчивым по отношению к кислотам и выдерживало кипячение с 20%- раствором серной кислоты. В щелочных растворах это вещество, напротив, очень быстро разрушалось. По своим химическим свойствам это вещество принадлежало к органическим соединениям и содержало аминогруппу. Функ пришел к заключению, что заболевание бери-бери является только одной из болезней, вызываемых отсутствием особых веществ в пище.

Несмотря на то, что эти особые вещества присутствуют в пище, как подчеркнул ещё Лунин, в малых количествах, они являются жизненно необходимыми. Так как первое вещество этой группы жизненно необходимых соединений содержало аминогруппу и обладало некоторыми свойствами аминов, Функ в 1912 г. предложил назвать весь этот класс веществ витаминами (лат. *vita* – жизнь, *vitamin* – амин жизни). В дальнейшем оказалось, что многие вещества этой группы не содержат аминогруппу, однако термин «витамины» прочно вошел в научную терминологию.

В 1960-70-х гг. учение о витаминах пережило период самоизоляции, но с конца XX столетия возникший скептицизм и равнодушие были отвергнуты. Медико-биологическая наука обогатилась новыми данными, в том числе о роли витаминов в обеспечении антиоксидантной защиты организма. Сделан серьезный скачок в понимании роли межвитаминных взаимоотношений, значимость которых особенно велика в стратегии и тактике метаболической коррекции при

ряде заболеваний, а также при микронутриентной недостаточности. По данным исследований (Micronutrient Initiative, USA) применение витаминно-минеральных комплексов позволяет:

- предотвратить 4 из 10 детских смертей;
- снизить материнскую смертность более чем на треть;
- повысить работоспособность на 40%;
- увеличить IQ на 10-15 пунктов;
- увеличить валовой продукт страны на 5%.

На сегодня традиционно выделяют 13 веществ, которые являются так называемыми истинными витаминами. Их принято разделять на водорастворимые (энзимовитаминны) и жирорастворимые (гормоновитаминны) витаминны (табл. 1).

С точки зрения физиологического действия все витаминны можно разделить на три группы: витаминны, обладающие свойствами коферментов (водорастворимые витаминны), витаминны-антиоксиданты (витамин С, Е, А) и витаминны, проявляющие гормоноподобное действие (жирорастворимые витаминны).

Классификация витаминов

Название	Обозначение	Синонимы
Водорастворимые витамины		
Тиамин	B ₁	антиневритический витамин, аневрин, бери-бери витамин, анти-бери-бери витамин
Рибофлавин	B ₂	витамин роста, витамин G, лактофлавин
Кислота никотиновая	PP	ниацин, антипеллагрический витамин, витамин B ₃ , ниацинамид, амид никотиновой кислоты, никотинамид
Кислота пантотеновая	B ₅	антидерматитный, фактор против дерматита цыплят, фильтратный фактор, пантотен, витамин B _x
Пиридоксин, пиридоксамин, пиридоксаль	B ₆	адермин, фактор Y
Кислота фолиевая	B ₉	фолацин, птероилглутаминовая кислота, антианемический витамин
Цианокобаламин	B ₁₂	антианемический витамин
Кислота аскорбиновая	C	противоцинготный витамин, противоскорбутный витамин
Биотин	H	витамин B ₇ , кофермент R, защитный фактор X
Жирорастворимые витамины		
Ретинол	A	аксерофтол, антиксерофтальмический, антиинфекционный витамин
Эргокальциферол	D ₂	антирахитический витамин
Холекальциферол	D ₃	
Токоферол	E	антистерильный витамин, витамин размножения
Нафтохиноны	K	антигеморрагический витамин
– филлохинон	K ₁	
– менахинон	K ₂	

Примечание. В таблице не приведены синтетические аналоги витаминов

Глава 1

ГИПОВИТАМИНОЗЫ И ГИПЕРВИТАМИНОЗЫ

1.1. Недостаточность витаминов

Авитаминозы (полное или почти полное отсутствие какого-либо витамина) в настоящее время встречаются очень редко. Значительно более распространены гиповитаминозы, которые с одной стороны являются факторами риска для развития различных заболеваний, с другой стороны отягощают течение уже имеющихся.

Болезни витаминной недостаточности (гиповитаминозы, авитаминозы) – группа заболеваний, вызванных недостаточностью или полным отсутствием в организме одного или нескольких витаминов.

Гиповитаминозом называется состояние недостаточности соответствующего витамина, которое может протекать скрыто либо иметь ярко выраженный характер (данное обстоятельство зависит от глубины дефицита витаминов), проявляясь соответствующим заболеванием.

Гиповитаминоз, характерный для большого числа практически здоровых людей, существенно усугубляется при любых заболеваниях, особенно при болезнях пищеварительной системы, когда нарушается всасывание витаминов в кишечнике и их использование в организме. Свой вклад вносит и фармакотерапия, так как некоторые лекарственные средства являются антагонистами витаминов. Многие антибактериальные средства подавляют рост и размножение не только патогенных микроорганизмов, но и симбионтов, играющих важную роль в обеспечении организма некоторыми витаминами.

Недостаток витаминов затрудняет лечение болезней, может способствовать хронизации заболеваний, осложняет исход хирургических операций и течение послеоперационного периода. Рассмотрим в качестве примера, каким образом отразится витаминная недостаточность на здоровье человека, страдающего сахарным диабетом. Недостаток витамина В₁ способствует нарушению усвоения глюкозы, в результате чего эффективность вводимого инсулина снижается. Недостаток витамина В₂ приводит к нарушению окисления жиров, а развивающийся на этом фоне энергодефицит будет увеличивать зависимость от инсулина процесс использования глюкозы для обеспечения энергетических потребностей клеток. При дефиците витамина В₅ и В₆ нарушится обмен триптофана, что приведет к накоплению ксантуреновой кислоты, образующей с инсулином неактивный комплекс.

Дефицит витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты будет приводить к нарушению обмена метионина и накоплению в плазме крови гомоцистеина, повреждающего эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. Это приводит к усилению гликемического поражения мелких сосудов. Развитию осложнений при диабете будет способствовать также дефицит витаминов-антиоксидантов.

Недостаточность витаминов отрицательно сказывается на росте и развитии детей, увеличивает детскую смертность, снижает выносливость, физическую и умственную работоспособность, усиливает отрицательное воздействие на организм ионизирующей радиации и других экологически неблагоприятных факторов внешней среды, усиливает токсический эффект алкоголя и курения. Витаминный дефицит снижает активность иммунной системы, ускоряет процессы старения, увеличивает частоту возникновения злокачественных опухолей, сокращает продолжительность жизни и снижает ее качество.

Отдельно выделяют понятие «дисвитаминоз». Под *дисвитаминозом* понимают патологическое состояние, развивающееся в результате недостаточности содержания и/или эффектов одного либо нескольких витаминов в сочетании с гиперэффектами другого или нескольких витаминов.

1.2. Основные причины развития гиповитаминозов

Недостаточное питание. Расчеты показывают, что для обеспечения суточной потребности в витаминах общий объем потребляемой пищи должен значительно превышать энергетические затраты организма. Так, чтобы обеспечить организм взрослого человека основными витаминами и минералами, необходимо употреблять около 20 кг разнообразных продуктов питания, что неизбежно приведет к ожирению. Исходя из этого, следует сделать вывод о том, что обычный объем пищи, употребляемый человеком сегодня, вызывает гиповитаминоз.

Заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз. Заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются нарушением переваривания и всасывания веществ, в том числе и витаминов, что неизбежно ведет к развитию полигиповитаминоза.

Отдельного внимания заслуживает дисбактериоз, который по некоторым данным наблюдается у более 90 % людей. Дисбактериоз сопровождается нарушением синтеза нормальной микрофлоры некото-

рых витаминов и, как результат, их дефицитом в организме. К тому же многие возбудители инфекционных заболеваний могут разрушать витамины. Например, туберкулезная палочка и возбудитель дизентерии Флекснера выделяют фермент тиаминазу, в результате чего может возникнуть В₁-гиповитаминоз при адекватном содержании этого витамина в потребляемой пище.

Увеличение потребности в витаминах при физических нагрузках, умственном напряжении, беременности и лактации, у растущего организма, при старении (из-за ухудшения их усвоения). Некоторые профессиональные вредности, воздействие ионизирующего излучения и хронические заболевания также увеличивают потребность организма в витаминах.

Антивитамины. Антивитамины – вещества, имеющие структурное сходство с витаминами, но не обладающие биологической активностью, или вещества, вызывающие химическую модификацию витаминов. Действие первых, так называемых истинных антивитаминов, основано на конкурентном антагонизме: заняв место витаминов в структуре фермента, антивитамины не выполняют их специфических функций, в связи с чем развиваются нарушения биохимических процессов. Вторую группу составляют антивитамины биологического происхождения, разрушающие или связывающие молекулы витаминов. Например, фермент тиаминаза, содержащийся в сырой рыбе, вызывает распад молекул тиамина, яичный белок авидин связывает биотин в биологически неактивный комплекс, аскорбиновой кислоте во многих продуктах сопутствует фермент аскорбиназа, которая разрушает аскорбиновую кислоту, а кукуруза содержит индол-3-уксусную кислоту, разрушающую витамин РР.

Значительное количество гиповитаминозов является результатом передозировки или побочного действия различных лекарственных препаратов. Например, ацетилсалициловая кислота в больших дозах способна увеличить выведение аскорбиновой кислоты почками и вызвать развитие С-гиповитаминоза с характерной клинической картиной. Длительное использование пероральных контрацептивов приводит к снижению уровня аскорбиновой кислоты и пиридоксина в организме. Дефицит витамина В₆ возникает при длительном применении антибиотиков и противотуберкулезных препаратов. Антагонизм с витаминами (фолиевая кислота, витамин К) лежит в основе механизма действия ряда лекарственных средств.

Чрезмерное употребление алкоголя обязательно приводит, помимо всего прочего, к недостаточности витаминов группы В (В₁, В₆, РР, В₁₂), витаминов А и С. Именно недостаток витаминов группы В и приводит к энцефалопатии и полинейропатии у лиц, страдающих алкоголизмом. Никотин способствует разрушению витаминов группы В, С, и Е. Избыток кофеина (более 4 чашек растворимого кофе в день) препятствует усвоению витаминов группы В, железа, калия, кальция и цинка. Злоупотребление аспирином приводит к дефициту витаминов группы В, С, А, а также калия и кальция. Снотворные средства затрудняют усвоение витаминов А, D, Е, В₁₂ и кальция. Некоторые антибактериальные средства снижают усвоение витаминов группы В, железа, кальция и магния.

Вышеописанные причины в сочетании с несбалансированным питанием и/или необоснованным приемом препаратов отдельных витаминов могут вызвать дисвитаминоз.

1.3. Классификация гиповитаминозов

Различают гиповитаминозы:

1. *Первичные (экзогенные, внешние)* – обусловленные дефицитом поступления витаминов в организм с пищей, возникающим вследствие низкого уровня жизни, диет, вегетарианства, однообразного питания.

2. *Вторичные (эндогенные, внутренние)* – связанные с нарушением всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте или с нарушением процессов их усвоения и накопления. Указанные нарушения часто возникают при онкологических заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, энзимопатиях, гипертиреозе, болезнях надпочечников.

3. *Ятрогенные* – обусловленные повышенной потребностью в витаминах при применении некоторых антибактериальных средств, цитостатиков, противосудорожных и других лекарственных средств, при гемодиализе и полном парентеральном питании.

1.4. Гипервитаминозы

Гипервитаминоз – патологическое состояние, развивающееся в результате интоксикации сверхвысокой дозой одного или нескольких

витаминов (содержащихся в пище или витаминсодержащих препаратах).

Следует отметить, что не всякий избыток и далеко не каждого витамина способен вызвать гипervитаминоз. Болезни, возникающие вследствие избыточного приема водорастворимых витаминов, не описаны, поскольку витамины не накапливаются в организме вследствие ограничения всасывания, метаболизма и выведения избытка с мочой.

Известны два витамина (А и D), длительный прием которых в количествах, превышающих физиологическую потребность организма в десятки тысяч раз, может вызвать гипervитаминоз. Причиной гипervитаминозов А и D является избыточное потребление этих витаминов в составе препаратов, рыбьего жира, экзотической пищи (печень акулы, белого медведя).

Не получило подтверждения мнение о том, что прием очень больших доз витамина С (10 г в сутки) приводит к образованию оксалатных камней в почках, но и необходимость поступления в организм чрезмерно высоких доз аскорбиновой кислоты, рекомендуемых лауреатом Нобелевской премии Л. Полингом, не имеет строгого научного обоснования. Некоторые витамины в количествах, превосходящих суточную норму в сотни и тысячи раз, могут вызвать неспецифические побочные эффекты в виде тошноты, диареи, покраснения кожи и других симптомов, которые проходят при отмене препаратов. Сами витамины не вызывают образования антител и, следовательно, аллергических реакций. Однако при внутривенном введении в дозах, превышающих потребность организма в десятки и сотни раз, молекулы витаминов, выступая в качестве *гаптен*ов, могут нековалентно связываться с белками крови и таким образом формировать *полные антигены*, вызывающие выработку антител.

В соответствии с рекомендациями Национальной академии наук США безопасные уровни потребления витаминов А и D превышают среднюю суточную потребность в 10 раз, витаминов С и В₆ – в 100 раз, а витаминов Е, В₁, В₂ и фолиевой кислоты – более чем в 100 раз. Рекомендации отечественных ученых имеют более осторожный характер.

Глава 2

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ, ИХ АНАЛОГИ И АНТАГОНИСТЫ

2.1. Витамин В₁

2.1.1. Общая характеристика

Витамин В₁ (тиамин) был первым витамином, выделенным в кристаллическом виде К. Функом в 1912 г. Позже был осуществлен его химический синтез. Свое название тиамин получил из-за наличия в составе его молекулы атома серы и аминогруппы (рис. 1).

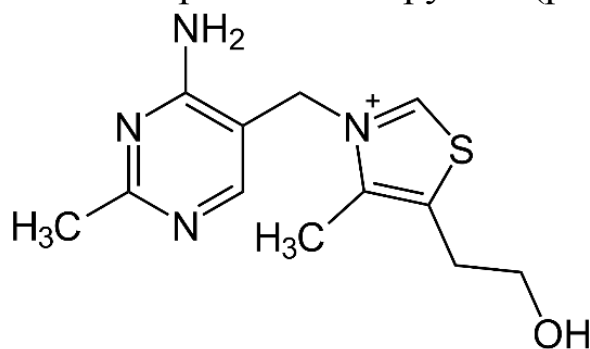


Рис. 1. Химическое строение тиамина

Тиамин хорошо сохраняется в кислой среде и выдерживает нагревание до 140°C, в нейтральной и щелочной среде устойчивость к высокой температуре снижается.

Источниками витамина являются продукты растительного и животного происхождения (табл. 2). Больше всего тиамина содержится в горохе, овсяной и гречневой крупах, орехах и жирной свинине. Также тиамин синтезируется микрофлорой толстого кишечника, однако практически в нем не всасывается.

Потребность взрослого человека в тиамине составляет 0,14 мг/1000 кДж или 0,6 мг/1000 ккал в сутки. Среднесуточная потребность в тиамине варьирует в разных странах от 1,1 до 2,7 мг/сутки, в России – 1,5-2,5 мг/сутки. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 2,5 мг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 0,4 до 1,5 мг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₁ для населения России приведена в табл. 3.

Источники тиамина

Растительные	хлеб и хлебопродукты из муки грубого помола, крупы (необработанный рис, овсянка, гречка), проростки пшеницы, рисовые отруби, овощи (спаржа, брокколи, брюссельская капуста), бобовые, орехи, апельсины, изюм, слива, чернослив, плоды шиповника, ягоды, пивные дрожжи, водоросли (спирулина, ламинария), травы (люцерна, петрушка, мята перечная, лист малины, щавель, кайенский перец, крапива, солома овса)
Животные	мясо (свинина, говядина), печень, яичный желток, рыба

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₁
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мг)
Грудные дети	0-0,5	0,4
	0,5-1	0,5
Дети	1-3	0,8
	4-6	0,9
	7-10	1,2
Лица мужского пола	11-14	1,4
	15-18	1,5
	19-24	1,2
	25-60	1,4
	старше 60	1,2
Лица женского пола	11-18	1,3
	19-24	1,1
	25-60	1,3
	старше 60	1,1
В период беременности		1,5
В период лактации		1,7

При авитаминозе В₁ развивается болезнь *бери-бери* (сонная болезнь). При этом наблюдается поражение нервной системы (полиневриты, которые могут заканчиваться параличами), миокард теряет способность эффективно сокращаться, развивается гипертрофия миокарда. В зависимости от клинических проявлений выделяют следующие формы бери-бери.

1. *Рудиментарная форма.* Характеризуется следующими симптомами: слабость в конечностях, неуверенная походка, сниженный аппетит, сердцебиение, одышка и повышенная раздражительность.

2. *Атрофическая форма* характеризуется кахексией, полиневритами, которые начинаются с поражения нервов нижних конечностей. Возникают парезы, преимущественно мышц, разгибающих стопу, нарушается походка (такие больные наступают на пятку и затем на наружный край стопы, шадя пальцы), которые сменяются параличами, распространяющимися на мышцы туловища и рук.

3. *Влажная форма.* Полиневрит сочетается с сердечно-сосудистыми расстройствами в виде прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности и отеков. На ЭКГ отмечается удлинение предсердно-желудочковой проводимости, брадикардия, иногда полная поперечная блокада, мерцание предсердий.

4. *Злокачественная форма* бери-бери проявляется быстрым развитием сердечной недостаточности, приводящей к смерти в течение нескольких часов или суток.

2.1.2. Всасывание и механизм действия

Всасывание тиамин в кровь происходит в тонкой кишке (преимущественно в двенадцатиперстной) путем активного транспорта, регулируемого ионами натрия. При повышении концентрации тиамин всасывание происходит также путем простой диффузии. Существует также третий, опосредованный переносчиком, механизм всасывания, который включается при дефиците тиамин. Механизм реализуется трансмембранным белком SLC19A3, состоящим из 12 доменов и осуществляющим перенос тиамин внутрь клетки. Обсуждается частичное всасывание тиамин, синтезированного микрофлорой толстого кишечника, однако оно не имеет решающего значения в обеспечении организма витамином.

80% тиамин в клетке сразу фосфорилируется при участии фермента тиаминдифосфокиназы. Тиамин в организме может находиться в виде нескольких дериватов: тиаминмонофосфата (ТМФ), тиаминдифосфата (ТДФ), тиаминтрифосфата (ТТФ). ТДФ выступает в роли коэнзима многих ферментов, катализирующих перенос двууглеродистых остатков, в частности – реакций с участием коэнзима А. Так, ТДФ-зависимыми ферментами в организме человека являются: митохондриальная пируватдегидрогеназа (превращает пируват в ацетил-

CoA, который, далее, включается в цикл Кребса), митохондриальная α -кетоглутаратдегидрогеназа (участвует в цикле Кребса, деградации лизина, метаболизме триптофана), транскетолаза (играет ключевую роль в пентозофосфатном пути, в биосинтезе пентозных сахаров – деоксирибозы и рибозы). Таким образом, тиамин в форме ТДФ участвует в процессах образования АТФ (энергии), а в нервной ткани – в реакциях образования нейротрансмиттеров и синтезе миелина.

ТТФ – специфическая нейротропная форма тиамин, участвующая в синаптической передаче за счет влияния на высвобождение ацетилхолина и антихолинэстеразной активности. ТТФ также является донатором фосфата для холинорецептора, обеспечивая, таким образом, его нормальное функционирование.

Наиболее чувствительными к недостатку тиамин являются ЦНС и сердце, поскольку именно в них происходит наиболее интенсивный окислительный метаболизм.

2.1.3. Лекарственные средства

Тиамин (в виде хлорида и бромида) применяются внутрь и парентерально (внутримышечно) при гиповитаминозе и авитаминозе В₁ (в том числе у пациентов, находящихся на зондовом питании, гемодиализе, с синдромом мальабсорбции), при невритах, радикулите, невралгии, периферическом парезе или параличе, атонии кишечника, миокардиодистрофии, дерматозах, лишае, псориазе, экземе.

Сульбутиамин является синтетическим аналогом тиамин, по сравнению с которым молекула имеет открытый тиазольный цикл, дополнительную дисульфидную связь, превращающую молекулу в димер, а также сложноэфирную связь (рис. 2). Благодаря такому химическому строению сульбутиамин обладает высокой липофильностью, поэтому хорошо всасывается из ЖКТ, проникает через гематоэнцефалический барьер и превращается в активные формы тиамин. В отличие от тиамин, способен накапливаться в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине, а также клетках Пуркинье и клубочках зернистого слоя коры мозжечка. На фоне приема улучшается координация движения и увеличивается устойчивость к физическим нагрузкам, повышается устойчивость структур коры головного мозга к повторяющейся аноксии. Применяется внутрь для симптоматического лечения больных с функциональной астенией.

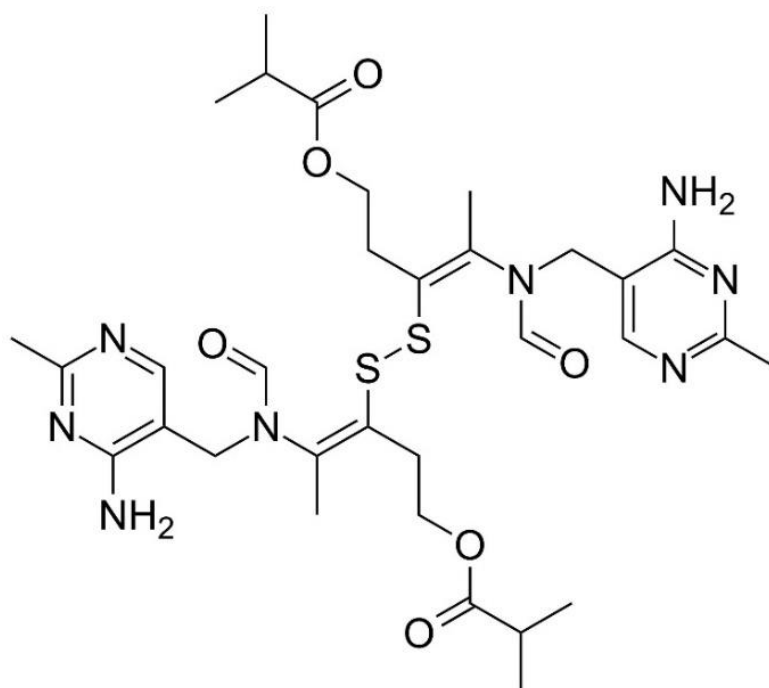


Рис. 2. Химическое строение сульбутиамина

Бенфотиамин – синтетическое липофильное соединение, близкое по строению и действию к тиамину (рис. 3). Внутри клеток превращается в биологически активную коферментную форму – тиаминдифосфат.

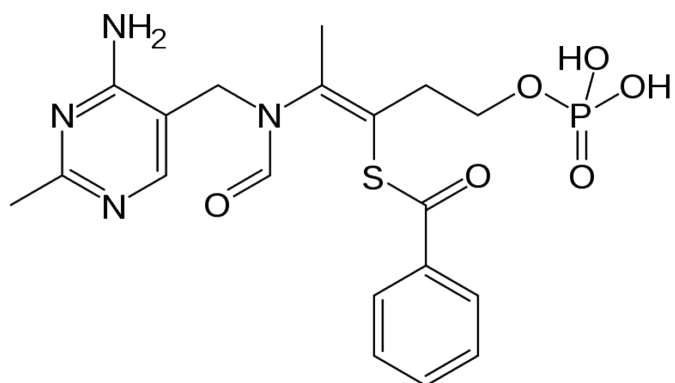


Рис. 3. Химическое строение бенфотиамина

Применяется внутрь при гипо- и авитаминозе В₁, атеросклерозе, ИБС, ревмокардите, хронической недостаточности кровообращения, вирусном гепатите, острых и хронических отравлениях, полинейропатиях и функциональных нарушениях деятельности нервной системы.

Кокарбоксилаза – готовая форма кофермента (тиаминдифосфат), образующегося из тиаминдифосфата в процессе его метаболизма (рис. 4). Фармакологические свойства кокарбоксилазы не полностью совпадают со

свойствами тиамин, и для лечения авитаминоза и В₁-гиповитаминоза кокарбоксилазу не применяют.

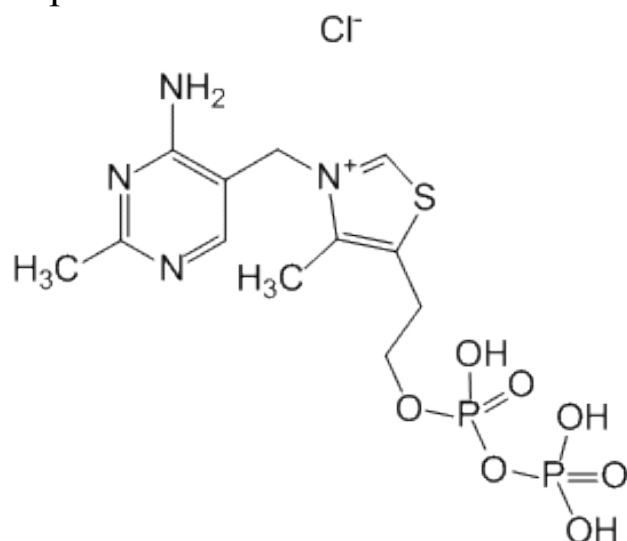


Рис. 4. Химическое строение кокарбоксилазы

Кокарбоксилаза применяется внутримышечно, внутривенно при ацидозе диабетического происхождения, печеночной и почечной недостаточности, дыхательном ацидозе при хроническом легочно-сердечном синдроме, диабетической и печеночной коме, недостаточности коронарного кровообращения, периферических невритах.

Антагонисты тиамин, используемые в качестве лекарственных средств у человека, отсутствуют. Их создание нельзя считать целесообразным, поскольку угнетение тиаминзависимых метаболических путей является серьезной угрозой здоровью. В ветеринарии используется *ампролий* – структурный аналог тиамин, активный в отношении кокцидий. Он обладает низкой токсичностью для теплокровных животных и человека, но в высоких дозах может вызвать отравление.

2.2. Витамин В₂

2.2.1. Общая характеристика

Витамин В₂, или рибофлавин, является производным производное изоаллоксазина (рис. 5) и впервые был выделен из кисломолочной сыворотки. Синтезирован Р. Куном в 1935 г.

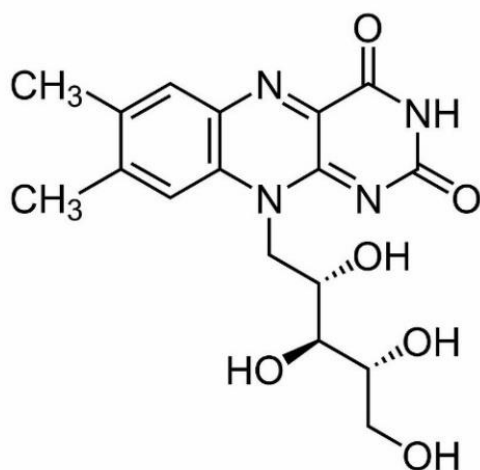


Рис. 5. Химическое строение рибофлавина

Растворим в воде хуже, чем другие витамины группы В, устойчив в кислых растворах, но легко разрушается в нейтральных и щелочных. Чувствителен к видимому и УФ-излучению и сравнительно легко подвергается обратимому восстановлению.

Биосинтез рибофлавина осуществляется растительными и многими бактериальными клетками, а также плесневыми грибами и дрожжами. Благодаря микробному биосинтезу рибофлавина в желудочно-кишечном тракте жвачные животные не нуждаются в этом витамине. У других животных и человека синтезирующегося в кишечнике рибофлавина недостаточно для предупреждения гиповитаминоза. Витамин В₂ широко распространен в природе. В организм главным образом поступает с мясными и молочными продуктами (табл. 4).

Таблица 4

Источники витамина В₂

Растительные	дрожжи, листовые зеленые овощи, крупы, горох, зародыши и оболочки зерновых культур, хлеб
Животные	печень, почки, мясо, рыба, сыр, молоко, йогурт, прессованный творог, яичный белок
Синтез в организме	синтезируется микроорганизмами, в том числе микрофлорой толстого кишечника

Потребность взрослого человека в рибофлавине составляет 0,6-0,8 мг/1000 ккал. Среднесуточная потребность для взрослых в рибофлавине варьирует в разных странах от 1,5 до 7,0 мг/сутки, в России – 1,3-2,4 мг/сутки. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 2,0 мг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от

0,4 до 1,5 мг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₂ для населения России приведена в табл. 5.

Таблица 5

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₂
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мг)
Грудные дети	0-0,5	0,5
	0,5-1	0,6
Дети	1-3	0,9
	4-6	1,0
	7-10	1,4
Лица мужского пола	11-14	1,7
	15-18	1,8
	19-50	1,5
	51-75	1,6
	старше 75	1,4
Лица женского пола	11-18	1,5
	19-50	1,3
	51-75	1,5
	старше 75	1,3
В период беременности		1,6
В период лактации		1,8

Потребность в рибофлавине увеличивается при повышенных физических нагрузках, а также при приеме оральных контрацептивов.

Недостаток рибофлавина характеризуется поражением кожного покрова, слизистой оболочки ротовой полости, появляются длительно не заживающие трещины в углах рта, наблюдаются дерматит носогубной складки, общая мышечная слабость и слабость сердечной мышцы, васкуляризация роговицы глаза, конъюнктивит. Выраженная недостаточность рибофлавина вызывает глубокие функциональные и структурные изменения в коре надпочечников, нарушаются процессы синтеза гемоглобина вследствие снижения активности костного мозга (происходит развитие анемии) и обмена железа. При недостаточности рибофлавина в организме отмечают снижение цветовой и световой чувствительности сетчатки глаза. Гиповитаминоз рибофлавина неблагоприятно отражается на состоянии естественного иммунитета. При недостаточности витамина В₂ у беременных возникают аномалии развития скелета плода. Основными причинами развития недостатка рибофлавина являются недостаток его в пище, нарушение вса-

сывания витамина в кишечнике, повышение потребности в витамине, нарушение усвоения (например, в результате заболеваний печени).

2.2.2. Всасывание и механизм действия

Поступивший с пищей или лекарственными средствами рибофлавин всасывается в тонком кишечнике, в клетках слизистой оболочки кишечника частично фосфорилируется с образованием активных коферментных форм – флавинмононуклеотида и флавинадениндинуклеотида (рис. 6). В основном образование коферментных форм рибофлавина происходит в клетках печени и почек. В крови витамин В₂ и его коферментные формы связываются преимущественно с альбуминами и в комплексе с ними транспортируются к органам и тканям.

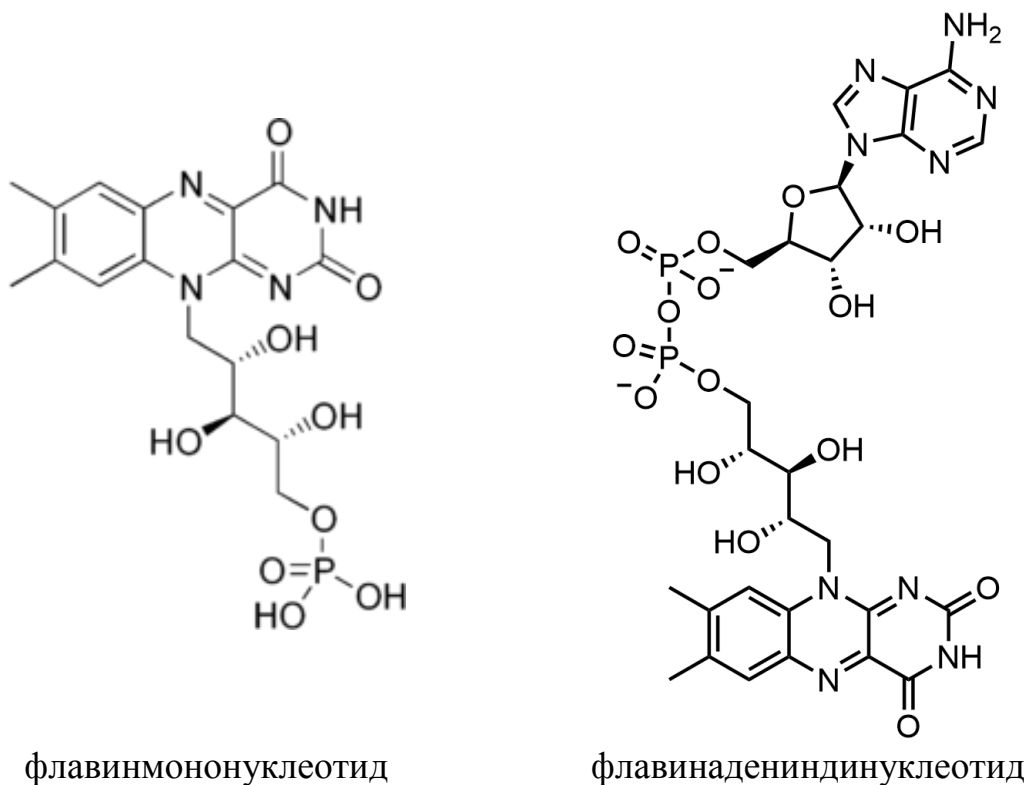


Рис. 6. Активные (коферментные) формы рибофлавина

Биологическая роль рибофлавина определяется его производными – флавинмононуклеотидом (ФМН) и флавинадениндинуклеотидом (ФАД). В клетках ФМН и ФАД выполняют функции коэнзимов широкого ряда ферментов, известных под названием *флавопротеины*, которые катализируют окислительно-восстановительные метаболические реакции. Одними из главных функций ФАД является участие в

окислительном декарбоксилировании пирувата с образованием ацетил-СоА и α -кетоглутарата – в сукцинил-СоА в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Кроме того, в процессе β -окисления жирных кислот ФАД является коэнзимом трансферазы, которая катализирует превращение насыщенных ацил-СоА до ненасыщенных α,β -ацил-СоА. ФАД также является коферментом сукцинатдегидрогеназы, катализирующей окисление сукцината до фумарата в цикле Кребса. Реакция образования мочевой кислоты также является ФАД-зависимой (является коферментом ксантиноксидазы), где ФАД выступает в роли переносчика электронов на кислород, что приводит к продукции перекиси водорода. Флавиновые коэнзимы участвуют в метаболических реакциях других витаминов, в частности – В₆ и В₉. ФМН-зависимая пиридоксалькиназа превращает пиридоксин в активную форму – пиридоксальфосфат. Способствует превращению триптофана в никотиновую кислоту (витамин РР), сохранению целостности эритроцитов.

В метаболизме фолатов ФАД-зависимая дегидрогеназа восстанавливает 5,10-метилтетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, следовательно, вместе с витамином В₁₂ принимает участие в гемопоэзе.

Поддерживает процесс фагоцитоза, положительно влияет на функцию нервной системы, играет важную роль в поддержании нормальной зрительной функции глаза и в синтезе эритропоэтина, гемоглобина. Повышает секреторную функцию желудка (участвует в образовании соляной кислоты желудочного сока), улучшает желчевыделение, облегчает всасывание углеводов в тонком кишечнике, необходимо для поддержания нормальной микрофлоры кишечника. Способствует улучшению гликогенофиксирующей, синтетической, антитоксической функции печени, повышает чувствительность печеночных клеток к действию инсулина, способствует инкреции инсулина. Нормализует уровень билирубина в крови при гепатите А.

2.2.3. Лекарственные средства

Рибофлавин (в виде натриевой соли рибофлавина мононуклеотида) в виде монотерапии применяется внутримышечно при гипо- и авитаминозе В₂, а также в комплексной терапии кожных заболеваний (при зудящих дерматозах, нейродермитах, экземе, фотодерматозах и др.).

Входит в состав комплексных препаратов для перорального, ректального и внутривенного применения, нормализующих энергетический метаболизм. При применении окрашивает мочу в желтый цвет.

2.3. Витамин РР

2.3.1. Общая характеристика

Витамин РР выделен К. Эвельджеймом в 1937 г. Обозначение РР означает противопеллагрический (preventive pellagra). Введение никотиновой кислоты предохраняло и излечивало от *пеллагры* – заболевания из группы авитаминозов, обусловленное недостатком в организме витамина РР.

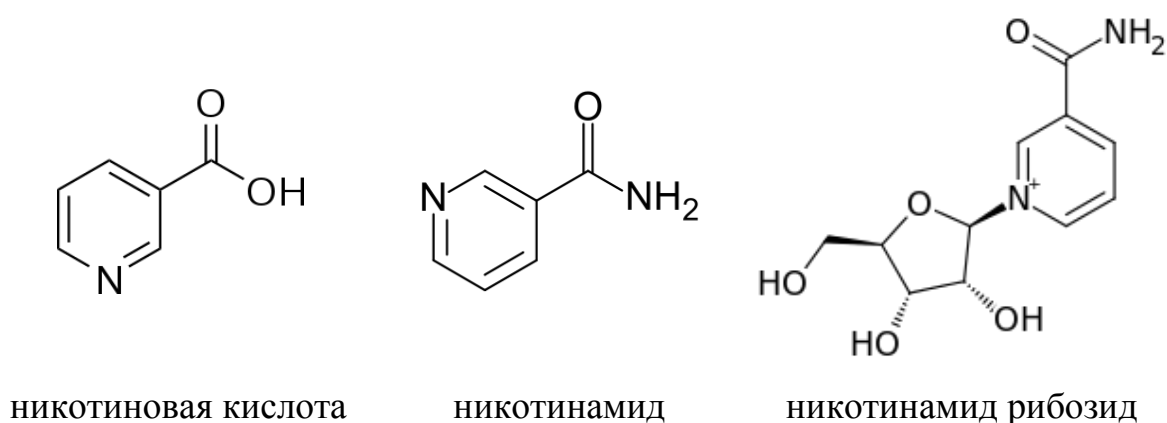


Рис. 7. Химическое строение веществ группы витамина РР

Никотиновая кислота и ее производные никотинамид и никотинамид рибозид, имеющие общее название витамин РР, или *ниацин* (рис. 7), в организме человека обладают одинаковой активностью за счет образования одинаковых активных коферментных форм. Никотиновая кислота плохо растворяется в воде, но хорошо в водных растворах щелочей.

Для оценки обеспеченности организма витамином РР необходимо принимать во внимание уровень эквивалентов, при котором 1 мг витамина соответствует 60 мг триптофана – незаменимой аминокислоте, из которой в организме может синтезироваться витамин РР.

Потребность взрослого человека в витамине РР составляет 1,57 мг ниасквивалентов на 1000 кДж или 6-7 мг эквивалентов на 1000 ккал в сутки. Среднесуточная потребность варьирует в разных странах от 12 до 40 мг/сутки, в России – 15-28 мг/сутки. Физиологическая

потребность для взрослых – 25 мг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 5 до 20 мг/сутки. Верхний допустимый уровень потребления – 60 мг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина РР населения России приведена в табл. 7.

Таблица 6

Источники витамина РР

Растительные	брокколи, морковь, кукурузная мука, финики, арахис, картофель, помидоры, проростки пшеницы, продукты из цельных злаков. Травы, богатые витамином РР: люцерна, листья одуванчика, корень лопуха, котовник кошачий, кайенский перец, ромашка, песчанка, очанка, семя фенхеля, пажитник сенной, женьшень, хмель, хвощ, коровяк, крапива, овес, петрушка, мята перечная, листья малины, красный клевер, плоды шиповника, шалфей, щавель
Животные	говяжья печень, дрожжи, сыр, яйца, рыба, молоко, свинина
Синтез в организме	может синтезироваться в организме из триптофана

Таблица 7

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина РР в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мг)
Грудные дети	0-0,5	5,0
	0,5-1	6,0
Дети	1-3	9,0
	4-6	13,0
	7-10	15,0
Лица мужского пола	11-14	19,0
	15-60	21,0
	старше 60	20,0
Лица женского пола	11-14	17,0
	15-18	18,0
	19-60	19,0
	старше 60	20,0
В периоды беременности и лактации		22,0

Суточная потребность здорового взрослого человека в витамине РР возрастает на 30-50% в условиях проживания Крайнего Севера.

Характерным признаком недостаточности ниацина является симптомокомплекс именуемый «три Д»: дерматит, диарея и деменция. Именно так проявляется *пеллагра* (от итал. *pelle agra* – шершавая кожа). Эта болезнь, свирепствовавшая в Испании и Португалии в XVI веке, быстро распространилась по странам Средиземноморья после того, как там стали интенсивно возделывать кукурузу. Поскольку кукуруза намного продуктивнее, чем прочие зерновые культуры, она завоевала популярность и постепенно стала основным продуктом питания для бедных слоев населения. Однако в кукурузе витамин PP содержится в трудно усвояемой форме. Также она бедна триптофаном, из которого может синтезироваться этот витамин.

В основе патогенеза пеллагры лежит нарушение пролиферативной активности и энергообеспечения клеток. Клиническая картина характеризуется поражением кожи, желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Изменение кожи при пеллагре, чаще на незащищенных одеждой участках, напоминает солнечный дерматит. Как правило, такие поражения симметричны. Кожа становится сухой, жесткой, шероховатой, шелушащейся, вишнево-красного, а затем красно-коричневого цвета, сопровождающаяся кожным зудом. Границы поражения кожи четкие резко очерчены. На коже половых органов и промежности наблюдаются пеллагрические очаги. После лечения на коже долгое время сохраняется интенсивная пигментация. Причиной кожных поражений является фотосенсибилизация – явление повышенной чувствительности организма к действию ультрафиолетового или видимого излучений вследствие накопления порфирина, образующегося в повышенном количестве при дефиците никотиновой кислоты.

Одновременно с кожными проявлениями развивается поражение слизистых оболочек. Язык становится малиновым или ярко-красным, сосочки его сглажены, возникают поперечные трещины. Жевание болезненное, речь затруднена. Также снижается аппетит, возникает тошнота, рвота, часто возникает диарея. Возможно развитие гипохромной макроцитарной анемии.

Изменения со стороны нервной системы характеризуются нарушением функции периферических нервов, часто сочетающихся с психозами. Больные «видят» пламя, пожар, «жгучие круги» и массы движущейся воды. Для пеллагрического психоза характерна также депрессия. Поражение нервной системы проявляется общей раздра-

жительностью, а иногда признаками поражения спинного мозга. Появляются головокружение, головные боли, апатия, сменяющаяся депрессией. В тяжелых случаях возникают судороги, атаксия, психоневрозы, иногда развиваются слабоумие и галлюцинации.

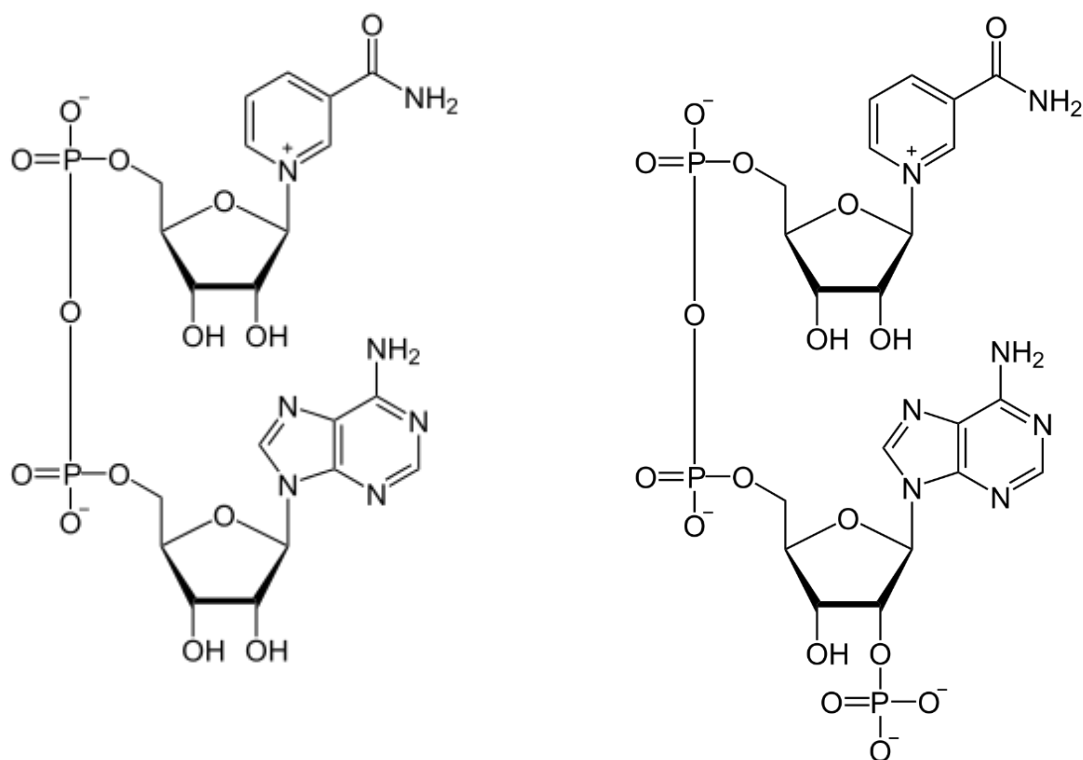
При пеллагре значительные патологические изменения происходят в корковом слое надпочечников и половых желез. В тяжелых случаях сперматогенез может полностью прекратиться.

Гиповитаминоз витамина РР может продолжительное время (месяцы, годы) протекать без специфических проявлений. Человека могут беспокоить потеря аппетита, изжога, слабость, депрессия, раздражительность, быстрая утомляемость, запоры, потеря массы тела, бледность и сухость кожи. Снижается сопротивляемость организма к инфекциям.

2.3.2. Всасывание и механизм действия

Никотиновая кислота и ее амид даже при приеме в высоких дозах (3-4 г) всасываются полно, быстро и без изменений химической структуры. Всасывание начинается в желудке и завершается в тонкой кишке. Небольшая часть никотиновой кислоты разрушается кишечными бактериями. После поглощения физиологическое количество ниацина метаболизируется до никотиनाмидадениндинуклеотида (НАД), некоторое избыточное количество ниацина поглощается эритроцитами для формирования резервного пула. Печень метилирует избыток до N1-метилникотинамида, N1-метил-2-пиридон-5-карбоксамида и других продуктов окисления пиридона, которые затем выводятся с мочой. Никотиновая кислота и никотинамид могут также присутствовать в моче, если потребление ниацина очень велико.

Все ткани в организме превращают поглощенный ниацин в его основную метаболически активную форму – кофермент никотинамидадениндинуклеотид (НАД). Более 400 ферментов требуют НАД для катализа реакций в организме – это больше, чем для любого другого коэнзима-витамина. НАД также превращается в другую активную форму – кофермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) – во всех тканях, кроме скелетных мышц (рис. 8).



никотинамидадениндинуклеотид никотинамидадениндинуклеотидфосфат

Рис. 8. Активные (коферментные) формы витамина РР

НАД и НАДФ необходимы в большинстве метаболических окислительно-восстановительных процессов в клетках, где субстраты окисляются или восстанавливаются. НАД в первую очередь участвует в катаболических реакциях, которые передают потенциальную энергию углеводов, жиров и белков в аденозинтрифосфат (АТФ) – основной источник энергии клетки. НАД также необходим для ферментов, участвующих в критических клеточных функциях, таких как поддержание целостности генома, контроль экспрессии генов и межклеточное взаимодействие. НАДФ, напротив, обеспечивает анаболические реакции, такие как синтез холестерина и жирных кислот, и играет важную роль в поддержании антиоксидантной защиты клеток.

Никотиновая кислота угнетает липолиз в жировой ткани, уменьшает скорость синтеза ЛПОНП. Нормализует липидный состав крови: снижает уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и повышает уровень ЛПВП, обладает антиатерогенными свойствами. Оказывает сосудорасширяющее действие, в т.ч. на сосуды головного мозга, улучшает микроциркуляцию, повышает фибринолитическую активность крови и уменьшает агрегацию тромбоцитов (уменьшает образование тромбосана А₂). Способствует переходу транс-формы ретинола в цис-форму, используемую в синтезе родопсина.

2.3.3. Лекарственные средства

Никотиновая кислота применяется внутрь, парентерально (внутривенно, внутримышечно или подкожно) при гиповитаминозе, авитаминозе РР (пеллагра), в составе комбинированной терапии при ишемическом инсульте, стенокардии, облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно), неврите лицевого нерва, сахарном диабете (в том числе его осложнениях – диабетической полинейропатии, микроангиопатии), болезни Хартнупа (наследственное заболевание, сопровождающееся нарушением усвоения некоторых аминокислот, в том числе триптофана).

Никотинамид входит в состав ряда комплексных метаболических лекарственных препаратов для местного (глазные капли), внутреннего и внутривенного применения.

2.4. Витамин В₅

2.4.1. Общая характеристика

Витамин В₅ широко распространен в природе, отсюда и его название – пантотеновая кислота (от греч. *panthos* – повсюду). Витамин В₅ открыт Р. Вильямсом в 1933 г., спустя десятилетие он был синтезирован химическим путем (рис. 9).

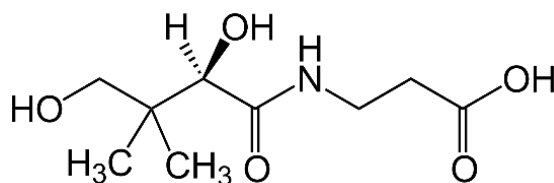


Рис. 9. Химическое строение пантотеновой кислоты

Пантотеновая кислота – светло-желтая маслянистая жидкость, хорошо растворимая в воде и спиртах.

Как уже отмечалось выше, пантотеновая кислота широко распространена в природе (табл. 8). Около 85% пантотеновой кислоты, потребляемой человеком с пищей, находится в форме коэнзима А или 4-фосфопантотеина. Эти формы превращаются в пантотеновую кислоту пищеварительными ферментами (нуклеозидазами, пептидазами и фосфорилазами) в просвете кишечника и в энтероцитах. Кишечная флора также производит пантотеновую кислоту, но ее вклад в общее количество витамина, которое организм усваивает, неизвестен.

Источники витамина В₅

Растительные	горох, дрожжи, фундук, зеленые листовые овощи, гречневая и овсяная крупы, цветная капуста
Животные	печень, почки, сердце, мясо птицы, яичный желток, молоко, икра рыб
Синтез в организме	вырабатывается кишечной палочкой в толстом отделе кишечника

Среднесуточная потребность в пантотеновой кислоте варьирует в разных странах от 5 до 10 мг/сутки. Физиологическая потребность для взрослых – 7 мг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 1,0 до 7,0 мг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₅ в США приведена в табл. 9.

Таблица 9

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₅
в зависимости от возраста в США

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мг)
Грудные дети	0-0,5	2
	0,5-1	3
Дети	1-6	3-4
	7-10	4-5
Лица обоих полов старше 10 лет		4-7

Потребность в витамине В₅ повышается при тяжелых физических нагрузках, а также у беременных и кормящих женщин. При назначении добровольцам антивитамина В₅ проявления недостаточности пантотеновой кислоты характеризовались психоэмоциональной неустойчивостью, склонностью к обморокам, изменением походки, парестезиями, чувством жжения стоп (синдром «жжения стоп»).

Было принято считать, что недостаточность пантотеновой кислоты встречается редко. Однако с учетом низкой витаминной обеспеченности современных продуктов питания В₅-гиповитаминоз стал чаще. Для него характерно снижение аппетита, похудение, слабость, головная боль, дистрофические изменения кожи и слизистых оболочек, ощущение жжения кожи, появление афтозного стоматита, себорейного дерматита, больше выраженного в области носогубных складок, на крыльях носа и ушах, отмечается появление сухого зудящего дерматита на кистях рук. При дефиците пантотеновой кислоты сни-

жается кислотность желудочного сока, нарушается работа сердца, могут возникать периферические невриты и нарушения функции коры надпочечников, повышается риск развития заболеваний кожи, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. При длительном течении гиповитаминоза наблюдаются нарушения работы нервной системы в виде парестезий, повышение сухожильных рефлексов, атаксия и т.д.

Вторичная недостаточность витамина В₅ развивается при многих хронических заболеваниях, длительном применении диуретиков и злоупотреблении алкоголем.

2.4.2. Всасывание и механизм действия

Пантотеновая кислота абсорбируется в кишечнике и доставляется непосредственно в кровоток посредством активного транспорта (и, возможно, простой диффузии в более высоких дозах). Пантетеин (дефосфорилированная форма 4-фосфопантетеина) вначале транспортируется в энтероциты и превращается в пантотеновую кислоту, прежде чем попасть в кровоток. Эритроциты транспортируют пантотеновую кислоту по всему организму. Большая часть пантотеновой кислоты в тканях находится в форме кофермента А (рис. 10), меньшие количества присутствуют в виде ацилпереносящего белка (в составе простетической группы) или в несвязанном состоянии.

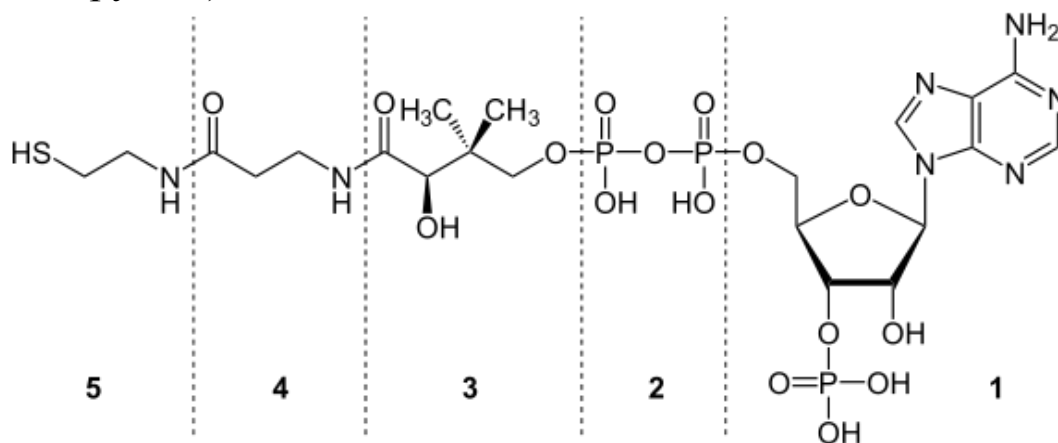


Рис. 10. Химическое строение кофермента А

Молекула кофермента А состоит из остатка адениловой кислоты (1), связанной пирофосфатной группой (2) с остатком пантоевой кислоты (3), которая в свою очередь связана амидной связью с аминокислотой β-аланином (4) (эти две группы представляют собой остаток пантотеновой кислоты), соединённой амидной связью с остатком β-меркаптоэтаноламина (5)

Только правовращающий изомер пантотеновой кислоты обладает биологической активностью, тогда как левовращающий изомер может противодействовать эффектам правовращающего изомера.

Пантотеновая кислота используется в синтезе кофермента А (КоА). КоА играет важную роль в энергетическом обмене пирувата, который вступает в цикл трикарбоновых кислот в виде ацетил-КоА, и для превращения α -кетоглутарата в сукцинил-КоА в этом цикле.

Ацетил-КоА – важный компонент биосинтеза ацетилхолина: при участии холинацетилтрансферазы ацетил-КоА взаимодействует с холином с образованием ацетилхолина и КоА. Ацетил-КоА необходим для синтеза холестерина (и, соответственно, других стероидных соединений) и жирных кислот.

2.4.3. Лекарственные средства

Кальция пантотенат в сочетании с димеркаптопропансульфонатом натрия применяется внутрь в качестве дезинтоксикационного средства при алкогольном абстинентном синдроме, острых и хронических отравлениях органическими и неорганическими соединениями мышьяка, ртути, золота, хрома, кадмия, кобальта, меди, цинка, никеля, висмута, сурьмы, а также при интоксикации сердечными гликозидами.

Декспантенол является аналогом пантотеновой кислоты, в молекуле которого отсутствует карбоксильная группа (рис. 11).

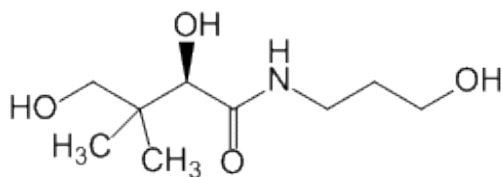


Рис. 11. Химическое строение декспантенола

Декспантенол превращается в организме в пантотеновую кислоту, оказывает регенерирующее, метаболическое и слабое противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Применяется местно в виде:

- глазного геля при кератопатиях и при конъюнктивитах;
- мази, крема, геля, пены, аэрозоля, спрея (в качестве монопрепарата или в сочетании с другими лекарственными веществами) при

поражениях кожи различного происхождения (дерматиты, солнечные ожоги, сухости кожи и т.д.), для ухода за молочной железой в период лактации;

– назального дозированного спрея в сочетании с ксилометазолином при ринитах;

– вагинальных суппозиторий в сочетании с хлоргексидином при острых и хронических вагинитах, истинных эрозиях шейки матки, после деструктирующих методов лечения, в послеродовом периоде.

2.5. Витамин В₆

2.5.1. Общая характеристика

Витамин В₆ открыт в 1934 г. А. Сент-Дьёр-дьи и вскоре был получен путем химического синтеза. Витамин В₆ представлен тремя нефосфорилированными формами (рис. 12) и их фосфатными эфирами, очень близкими друг к другу по химическому строению и биологической активности.



Рис. 12. Химическое строение веществ группы витамина В₆

Пиридоксин хорошо растворяется в воде и спиртах, устойчив в кислой и щелочной среде, но легко разрушается под действием света при рН = 7,0. Источниками витамина В₆ являются продукты как растительного, так и животного происхождения (табл. 10).

Таблица 10

Источники витамина В₆

Растительные	неочищенные зерна злаковых, зеленые листовые овощи, дрожжи, крупы, бобовые, морковь, авокадо, бананы, грецкие орехи, капуста, кукуруза, картофель и соя; травы: подорожник, люцерна и котовник кошачий
Животные	мясо, рыба, устрицы, молоко, печень трески и крупного рогатого скота, почки, сердце и яичный желток
Синтез в организме	синтезируется микрофлорой толстого отдела кишечника

Потребность взрослого человека в пиридоксине составляет 0,17 мг/МДж или 0,7 мг/1000 ккал в сутки. Среднесуточная потребность взрослого в витамине В₆ варьирует в разных странах от 1,6 до 3,6 мг/сутки, в России – 1,8-2,4 мг/сутки. Физиологическая потребность для взрослых – 2,0 мг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 0,5 до 2,0 мг/сутки. Верхний допустимый уровень потребления – 25 мг/сутки.

Недостаточная обеспеченность этим витамином обнаруживается у 50-70 % населения России. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₆ для населения России приведена в табл. 11.

Таблица 11

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₆
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мг)
Грудные дети	0-0,5	0,5
	0,5-1	0,6
Дети	1-3	0,9
	4-6	1,3
	7-10	1,6
Лица мужского пола	11-14	1,8
	15-60	2,0
	61 и старше	2,2
Лица женского пола	11-18	1,6
	19-60	1,8
	61 и старше	2,0
В период беременности		2,1
В период лактации		2,3

Потребность в пиридоксине повышается при приеме антидепрессантов и оральных контрацептивов, во время стресса и повышенных физических нагрузок, а также у лиц, употребляющих алкоголь, и курильщиков. Возрастание потребности организма в этом витамине возникает при увеличении количества белка в рационе питания, во время беременности и лактации.

Четкие клинические проявления недостаточности пиридоксина наблюдаются очень редко, однако его дефицит неизбежно сказывается на обмене веществ, особенно у беременных, при ранних токсикозах, при атеросклерозе, у больных туберкулезом, длительно прини-

мающих гидразиды изоникотиновой кислоты. При искусственно созданном дефиците пиридоксина появляется сонливость днем и бессонница ночью, депрессия, тошнота, рвота, анорексия, себорейный и десквамативный дерматит лица, поражение слизистых оболочек (хейлит, глоссит, конъюнктивит), периферические полиневриты, парестезии, угнетается кроветворение с развитием гипохромной анемии. У грудных детей возможны судорожные припадки.

Чаще всего В₆-недостаточность наблюдается у детей при искусственном вскармливании стерилизованным молоком, у беременных при токсикозах, а также у взрослых при длительном лечении противотуберкулезным препаратом изониазидом (антагонист пиридоксаля). Повышенная возбудимость и склонность к судорогам объясняются недостаточным образованием ГАМК. Реже отмечается развитие сухого себорейного дерматита, стоматита и глоссита. Поражения кожи частично обусловлены недостаточностью витамина РР, в синтезе которого принимает участие витамин В₆. Дефицит пиридоксаля предрасполагает к инфаркту миокарда. Недостаток пиридоксина ведет к снижению количества Т-лимфоцитов.

2.5.2. Всасывание и механизм действия

Витамин В₆ всасывается в тощей кишке путем пассивной диффузии, при этом фосфорилированные формы подвергаются перед всасыванием гидролизу под действием кишечной фосфатазы. В организме все 6 форм витамина В₆ способны превращаться друг в друга, преимущественные реакции представлены на рис. 13.

Пиридоксаль-5'-фосфат и пиридоксамин-5'-фосфат являются активными коферментными формами витамина В₆. Витамин В₆ в коферментных формах выполняет широкий спектр функций в организме и является довольно универсальным, участвуя в более чем 100 ферментативных реакциях, в основном связанных с метаболизмом белка. Обе коферментные формы участвуют в метаболизме аминокислот, а пиридоксаль-5'-фосфат также участвует в метаболизме одноуглеродных молекул, углеводов и липидов. Витамин В₆ также играет важнейшую роль в когнитивном развитии посредством биосинтеза нейротрансмиттеров и поддержания нормального уровня гомоцистеина в крови. Витамин В₆ участвует в глюконеогенезе и гликогенолизе, регуляции иммунитета (например, он способствует выработке лимфоцитов и интерлейкина-2) и синтезе гемоглобина.

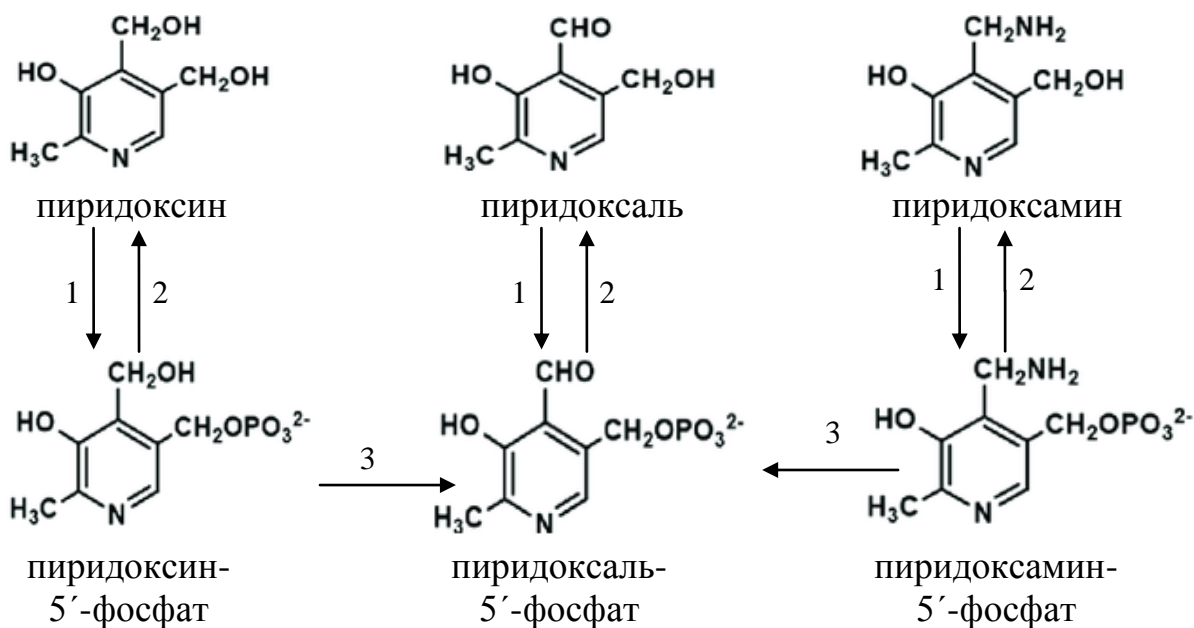


Рис. 13. Биохимические превращения веществ группы витамина В₆.

Реакция 1 катализируется пиридоксалькиназой, реакция 2 – различными фосфатазами, реакция 3 – пиридоксин-5'-фосфатоксидазой

2.5.3. Лекарственные средства

Пиридоксин в виде монопрепарата применяется внутрь, внутривенно, внутримышечно или подкожно при гипо- и авитаминозе В₆; в неврологии – при паркинсонизме, параличе центрального или периферического происхождения, болезни Литтла, болезни и синдроме Меньера, морской и воздушной болезни, радикулите, невралгии и невритах; в дерматологии – при дерматитах, герпетическом поражении кожи, опоясывающем лишае, нейродермите, псориазе, экссудативном диатезе; при анемиях различного генеза, острых и хронических гепатитах, алкоголизме, с целью профилактики и снижения токсичности изониазида и других производных гидразида изоникотиновой кислоты.

Пиридоксин также входит в состав комбинированных препаратов, которые также могут содержать другие витамины или их аналоги, магнийсодержащие и другие вещества. Отдельно следует отметить препараты пиридоксина и противотуберкулезных средств (изониазид, циклосерин, теризидон, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, ломефлоксацин) в различных комбинациях для снижения токсичности последних.

2.6. Витамин В₉

2.6.1. Общая характеристика

Витамин В₉ (фолиевая кислота) обнаружили в 1931 г., когда было показано, что люди с определенным типом мегалобластной анемии могли вылечиться, принимая в пищу дрожжи или экстракт печени. В 1941 г. фолиевая кислота была получена из листьев шпината (лат. *folium* – лист, отсюда и название витамина) и впервые синтезирована химическим способом группой исследователей под руководством Йеллапрагады Суббарао в 1945 г.

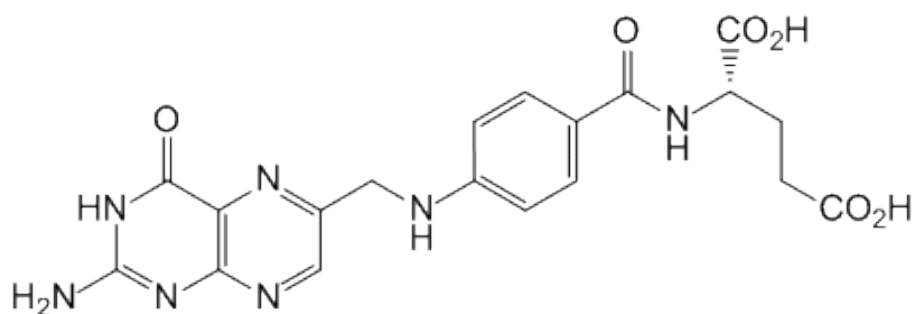


Рис. 14. Химическое строение фолиевой кислоты

К веществам группы витамина В₉ относится фолиевая кислота (рис. 14) и её производные, в том числе ди-, три-, полиглутаматы. Фолиевая кислота плохо растворима в воде и органических растворителях, но хорошо в щелочных растворах.

Фолиевая кислота содержится в продуктах растительного и животного происхождения (табл. 12). При термической обработке разрушается до 90% фолиевой кислоты, содержащейся в сырой пище. Так, при варке овощей, мяса потери фолиевой кислоты достигают 70-90 %, при жарке мяса – 95 %, при варке яиц – 50 %.

Среднесуточная потребность в витамине В₉ варьирует в разных странах от 200 до 400 мкг/сутки. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 200 мкг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 40 до 200 мкг/сутки. Верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₉ для населения России приведена в табл. 13.

Источники витамина В₉

Растительные	бобовые, зеленые листовые овощи, морковь, злаки (ячмень), отруби, гречневая и овсяная крупы, бобовые, дрожжи, орехи, бананы, апельсины, дыня, абрикосы, тыква, дрожжи, финики, грибы и корнеплоды
Животные	печень, говядина, баранина, свинина, курица, яичный желток, молоко, сыр и лосось
Синтез в организме	синтезируется микрофлорой толстого кишечника

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₉ в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мкг)
Грудные дети	0-0,5	40
	0,5-1	60
Дети	1-3	100
Дети старше 3 лет и взрослые		200
В период беременности и лактации		300

Основным клиническим проявлением недостатка фолиевой кислоты является мегалобластная, макроцитарная анемия, характеризующаяся появлением в крови больших незрелых кроветворных клеток – мегалобластов. В крови снижается количество эритроцитов и гемоглобина, причем эритропения выражена в большей степени, чем снижение уровня гемоглобина, это является принципиальным отличием от железодефицитной анемии.

В эритроцитарном, миелоидном и мегакариоцитарном ростках костного мозга, которые отвечают за образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов соответственно, отмечаются выраженные мегалобластические изменения. Указанные клетки костного мозга характеризуются высокой скоростью деления, поэтому они особо чувствительны к нарушению синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), возникающему при дефиците витамина В₉. Схожие симптомы отмечаются и при недостатке витамина В₁₂, так как действия обоих витаминов взаимосвязаны.

Недостаток фолиевой кислоты у беременных женщин может привести к нарушению развития плода, недостаткам в формировании

различных органов, что в последующем может привести к врожденным дефектам.

2.6.2. Всасывание и механизм действия

Фолиевая кислота всасывается в тонком кишечнике с помощью пассивной диффузии, а также с помощью протон-сопряженного транспортера фолатов (PCFT). PCFT – транспортный белок, отвечающий за усвоение фолатов в кишечнике и перенос фолатов в центральную нервную систему через сосудистое сплетение. При мутациях, нарушающих функционирование PCFT, развивается редкое заболевание – врожденная мальабсорбция фолатов, при которой у пациента обнаруживается как системная, так и церебральная фолатная недостаточность. В невысоких дозах в энтероцитах фолиевая кислота проходит следующие энзиматические превращения: фолиевая кислота → дигидрофолиевая кислота → тетрагидрофолиевая кислота → 5-метилтетрагидрофолиевая кислота. Однако при высоких дозах фолиевой кислоты метаболизм в энтероцитах оказывается неэффективным, и в плазму крови попадает неизменная фолиевая кислота, которая подвергается метаболизму в других клетках.

5-Метилтетрагидрофолиевая кислота является наиболее биологически активной формой витамина B₉.

Тетрагидрофолиевая кислота, одна из активных форм фолиевой кислоты, служит кофактором для переноса одноуглеродных звеньев от молекул-доноров, таких как серин, к посредникам в биосинтезе ряда соединений. Одним из таких соединений является дезокситимидинмонофосфат, образующийся путем метилирования дезоксиуридинмонофосфата. Метилирование дезоксиуридинмонофосфата – одна из основных реакций биосинтеза тиминовых нуклеотидов. Эта реакция катализируется ферментной системой, получившей название тимидилатсинтетазы, и происходит в несколько этапов. Источником метильного радикала при C-5-атоме пиримидинового ядра служит 5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота (рис. 15).

В метиониновом цикле метильная группа переносится из 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты в S-аденозилметионин, который служит метильным донором для многих акцепторных субстратов, таких как нуклеиновые кислоты, белки, липиды и вторичные метаболиты.

Гомоцистеин также может быть использован для синтеза аминокислоты цистеина.

Тетрагидрофолиевая кислота может также реагировать с муравьиной кислотой с образованием 10-формилтетрагидро-фолиевой кислоты, при превращении которой в тетрагидрофолиевую кислоту происходит перенос формильной группы на акцепторы в ходе синтеза пуриновых нуклеотидов.

Фолиевая кислота играет важную роль в процессах регуляции кроветворения, оказывает противоанемическое воздействие при макроцитарной анемии. Положительно влияет на функции кишечника и печени, повышает содержание холина в печени, препятствует ее жировой инфильтрации.

Фолиевая кислота играет важную роль при беременности, регулируя формирование нервных клеток эмбриона, что необходимо для его нормального развития. Ежедневный прием фолиевой кислоты на ранних сроках беременности может предупредить такие дефекты развития нервного ствола плода, как анэнцефалия и расщепление позвоночника (spina bifida) в 75% случаев. Кроме того, фолиевая кислота предотвращает преждевременные роды, рождение недоношенных детей и преждевременный прорыв околоплодной оболочки. В высоких дозах фолиевая кислота обладает эстрогеноподобным действием, тем самым замедляет наступление менопаузы и ослабляет ее симптомы, а у девушек-подростков может корректировать задержку полового развития.

Недостаточность фолиевой кислоты часто встречается у людей, страдающих псориазом. Вместе с витамином В₁₂ фолиевая кислота способствует выравниванию потери пигментации, вызванной витилиго (нарушение пигментации, выражающееся в исчезновении пигмента меланина на отдельных участках кожи), а также помогает при акне.

2.6.3. Лекарственные средства

Фолиевая кислота в виде монопрепарата применяется внутрь для лечения и профилактики дефицита фолиевой кислоты на фоне несбалансированного и неполноценного питания; лечения и профилактики анемии на фоне дефицита фолиевой кислоты: макроцитарной гиперхромной анемии, анемии и лейкопении, вызванной лекарственными средствами и ионизирующей радиацией, мегалобластной анемии, сидеробластной анемии в пожилом возрасте, анемий, связанных

с болезнями тонкой кишки, спру и синдромом мальабсорбции; для лечения и профилактики анемий при беременности и кормлении грудью; при беременности, для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода; продолжительное лечение антагонистами фолиевой кислоты (метотрексат), противосудорожными препаратами (фенитоин). *Противопоказана при пернициозной анемии, злокачественных новообразованиях, дефиците кобаламина.*

Существует ряд комбинированных препаратов для лечения анемии, в которых фолиевая кислота сочетается с железосодержащими веществами и/или цианокобаламином.

Фолиниевая кислота является формилловым дериватом тетрагидрофолиевой кислоты – одной из активных форм фолиевой кислоты (рис. 16). Используется внутривенно в виде динатриевой или кальциевой (**кальция фолинат**) соли при интоксикации антагонистами фолиевой кислоты, для профилактики токсического действия метотрексата, при колоректальном раке (в составе комбинированной терапии с фторурацилом).

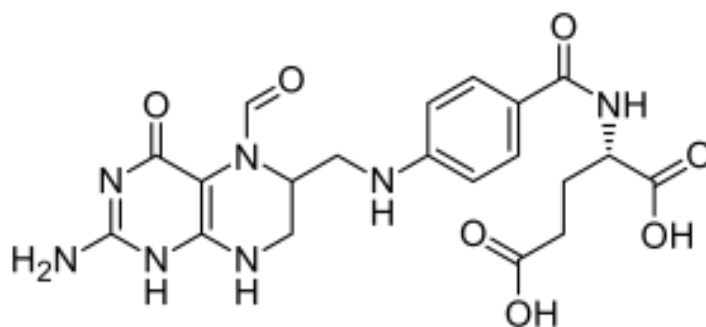


Рис. 16. Химическое строение фолиниевой кислоты

Применение совместно с фторурацилом для усиления его цитотоксического действия основано на следующем.

Механизм действия фторурацила определяется метаболическим превращением его в 5-фтор-дезоксиптеридин-монофосфат и 5-фторуридина трифосфат. 5-фтор-дезоксиптеридин-монофосфат – конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтетазы (рис. 15), поэтому блокирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты. Фолиниевая кислота усиливает ингибирование тимидинсинтетазы, увеличивая внутриклеточный пул фолатов, таким образом, стабилизируя комплекс активных метаболитов фторурацила и тимидинсинтетазы.

Кальция фолинат также может применяться внутрь при мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты, а также

для профилактики токсического действия метотрексата и при интоксикации антагонистами фолиевой кислоты.

Метотрексат – антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты (рис. 17). Ингибирует дигидрофолатредуктазу, превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую (рис. 15). Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие на дигидрофолатредуктазу и другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтетазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотидтрансамилазу. Подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, в меньшей степени влияет на синтез РНК и белка. Обладает S-фазовой специфичностью, активен в отношении тканей с высокой пролиферативной активностью клеток, тормозит рост злокачественных новообразований. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, эмбриона, слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря. Оказывает цитотоксическое, иммунодепрессивное действие, обладает тератогенными свойствами.

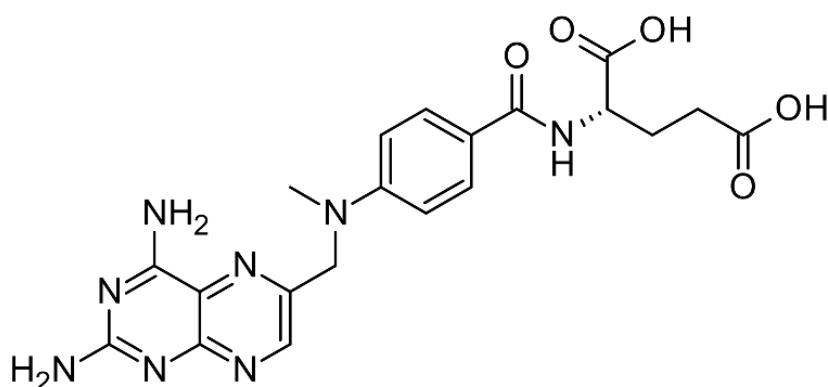


Рис. 17. Химическое строение метотрексата

Применяется внутрь, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, интратекально (в зависимости от показаний) при онкологических заболеваниях, рефрактерном псориазе (только при установленном диагнозе в случае резистентности к другим видам терапии), ревматоидном артрите.

2.7. Витамин В₁₂

2.7.1. Общая характеристика

Злокачественная пернициозная анемия (болезнь Аддисона-Бирмера) оставалась смертельным заболеванием до 1926 г., когда для её лечения стали применять сырую печень. Поиски содержащегося в печени антианемического фактора привели к успеху, и в 1955 г. Дороти Ходжкин расшифровала структуру этого фактора и его пространственную конфигурацию.

Витаминами В₁₂ называют группу кобальтсодержащих биологически активных веществ, называемых *кобаламинами*. К ним относят собственно цианокобаламин (рис. 18), гидроксокобаламин и две коферментные формы витамина В₁₂ – метилкобаламин и кобамамид. Витамины В₁₂ представляют собой наиболее сложные по химическому строению витамины и входят в состав продуктов преимущественно животного происхождения (табл. 16).

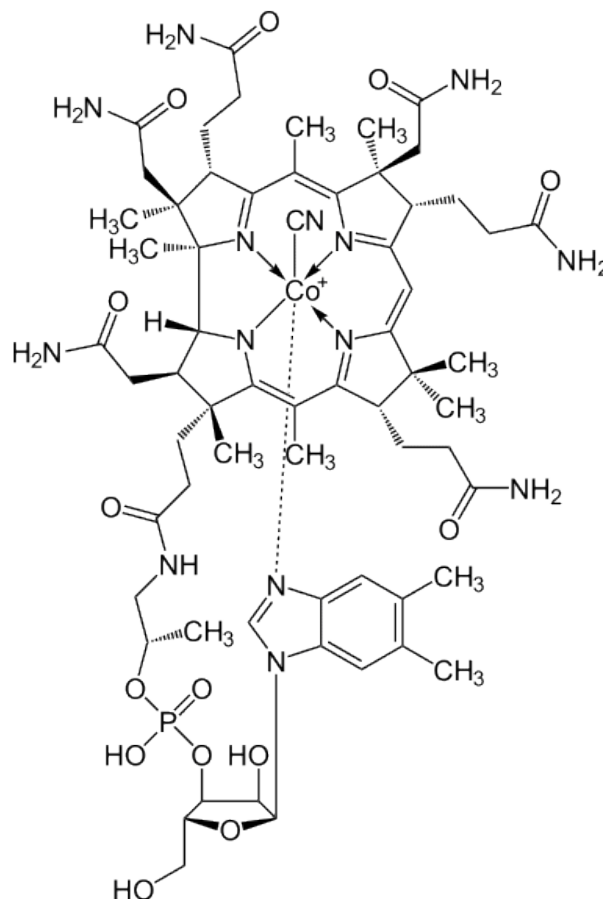


Рис. 18. Химическое строение цианокобаламина

Таблица 16

Источники витамина В₁₂

Растительные	морская капуста, соя и соевые продукты, хмель
Животные	печень, почки, говядина, домашняя птица, рыба, яйца, дрожжи, молоко, сыр, устрицы, сельдь, макрель
Синтез в организме	отсутствует

Среднесуточная потребность в витамине В₁₂ варьирует в разных странах от 4 до 15 мкг/сутки. Физиологическая потребность для взрослых – 3 мкг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 0,4 до 3,0 мкг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₁₂ для населения России приведена в табл. 17.

Таблица 17

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина В₁₂
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мкг)
Грудные дети	0-0,5	0,4
	0,5-1	0,5
Дети	1-3	1,0
	4-6	1,5
	7-10	2,0
Дети старше 10 лет и взрослые		3,0
В период беременности и лактации		4,0

Потребность в цианокобаламине возрастает при употреблении алкоголя и курении. Дополнительный прием цианокобаламина необходим вегетарианцам, так как этот витамин содержится, в основном, в продуктах животного происхождения (печень, почки, яйца и т.д.). Повышенная потребность в витамине В₁₂ возникает у беременных, пожилых людей, больных СПИДом, а также пациентов с хронической диареей.

Недостаточность витамина В₁₂ возникает вследствие его низкого содержания в продуктах питания, при длительной вегетарианской диете и при голодании. Особое значение имеет нарушение всасывания цианокобаламина при гастритах с пониженной кислотностью, после оперативного удаления желудка или подвздошной кишки.

Наиболее часто выраженный В₁₂-гиповитаминоз проявляется *злокачественной мегалобластной анемией* или *анемией Аддисона-Бирмера*. Также это заболевание называется *пернициозной анемией*. Нарушения кроветворной функции в данном случае возникают такие же, как при недостатке фолиевой кислоты.

Пернициозную анемию часто сопровождает поражение нервной системы: поражаются задние и боковые столбы спинного мозга вследствие нарушения синтеза миелина (*фуникулярный миелоз*). Неврологическая симптоматика проявляется в виде парестезий, ощущения онемения кистей и стоп, неустойчивости походки, ослабления

памяти вплоть до спутанности сознания. Даже небольшое снижение содержания цианокобаламина в крови по сравнению с нормой может нанести значительный вред нервной системе. Отмечаются такие симптомы недостаточности витамина В₁₂ как раздражительность, утомляемость, нарушение функций тазовых органов, а также потеря аппетита, глоссит, ахилия и нарушение моторики кишечника.

Нарушения кроветворения при кобаламиновом гиповитаминозе трудно увязать непосредственно с дефектом коферментных функций витамина В₁₂. Однако если учесть тесное сотрудничество этого витамина с фолиевой кислотой, механизм возникновения злокачественной анемии становится более понятным.

При недостаточности витамина В₁₂ нарушается использование 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты в реакции синтеза метионина, так как фермент метионинсинтаза является метилкобаламин-зависимым (рис. 15). Вследствие этого фолиевая кислота попадает постепенно в своеобразную ловушку, создающую функциональный дефицит ее коферментных производных, что приводит к нарушению биосинтеза нуклеиновых кислот, угнетению костномозгового кроветворения. Это объясняет неэффективность фолиевой кислоты в виде монотерапии при пернициозной анемии.

2.7.2. Всасывание и механизм действия

В ротовой полости В₁₂ связывается с гликопротеином транскобаламином-1 (TCN1), который защищает витамин от расщепления в кислой среде желудка. В тонкой кишке ферменты поджелудочной железы расщепляют TCN1, и В₁₂ связывается с внутренним фактором Касла – белком, переводящим его в усвояемую форму. Представляет собой одноцепочечный гликопротеин, состоящий из 340 аминокислотных остатков, с молекулярным весом около 44 кДа. Основная роль внутреннего фактора Касла заключается в образовании с витамином В₁₂ лабильного комплекса, который всасывается эпителиальными клетками подвздошной кишки путем пиноцитоза. Всасывание усиливается в присутствии ионов кальция, бикарбонатов и ферментов поджелудочной железы. В клетках кишечного эпителия В₁₂ отделяется от фактора Касла и связывается еще с одним белком, транскобаламином-2 (TCN2), в комплексе с которым поступает в кровь и депонируется в печени. Внутренний фактор Касла секретируется париеталь-

ными клетками фундальных желёз, располагающихся в области дна и тела желудка.

Витамин В₁₂ способен накапливаться в организме. Основным местом депонирования витамина В₁₂ является печень. Большое количество его поглощается селезёнкой и почками, несколько меньше – мышцами. Общие запасы кобаламина в организме взрослого человека составляют около 2-5 мг. Метаболизм витамина происходит очень медленно. Выводится желчью, в кишечнике основная часть его реабсорбируется, т. е. ему свойственна энтерогепатическая циркуляция.

Биологическая активность витамина В₁₂ обусловлена двумя коферментными формами – 5-дезоксиаденозилкобаламином и метилкобаламином. Как уже отмечалось, метилкобаламин является коферментом метионинсинтазы – фермента, необходимого для синтеза аминокислоты метионина из гомоцистеина. Метионин, в свою очередь, необходим для синтеза S-аденозилметионина – донора метильной группы, используемого во многих реакциях биологического метилирования, включая метилирование ряда сайтов ДНК, РНК и белков (рис. 15). Аберрантное метилирование ДНК и белков, которое вызывает изменения в структуре хроматина и экспрессии генов, является общей чертой раковых клеток. Неадекватная функция метионинсинтазы может привести к накоплению гомоцистеина, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

5-Дезоксиаденозилкобаламин в качестве кофермента необходим для активности L-метилмалонил-КоА-мутаза – ферменту, который катализирует превращение L-метилмалонил-кофермента А в сукцинил-кофермент А (сукцинил-КоА), который затем входит в цикл трикарбоновых кислот (рис. 19). Сукцинил-КоА также необходим для синтеза гемоглобина, утилизации кетоновых тел и других биохимических процессов.

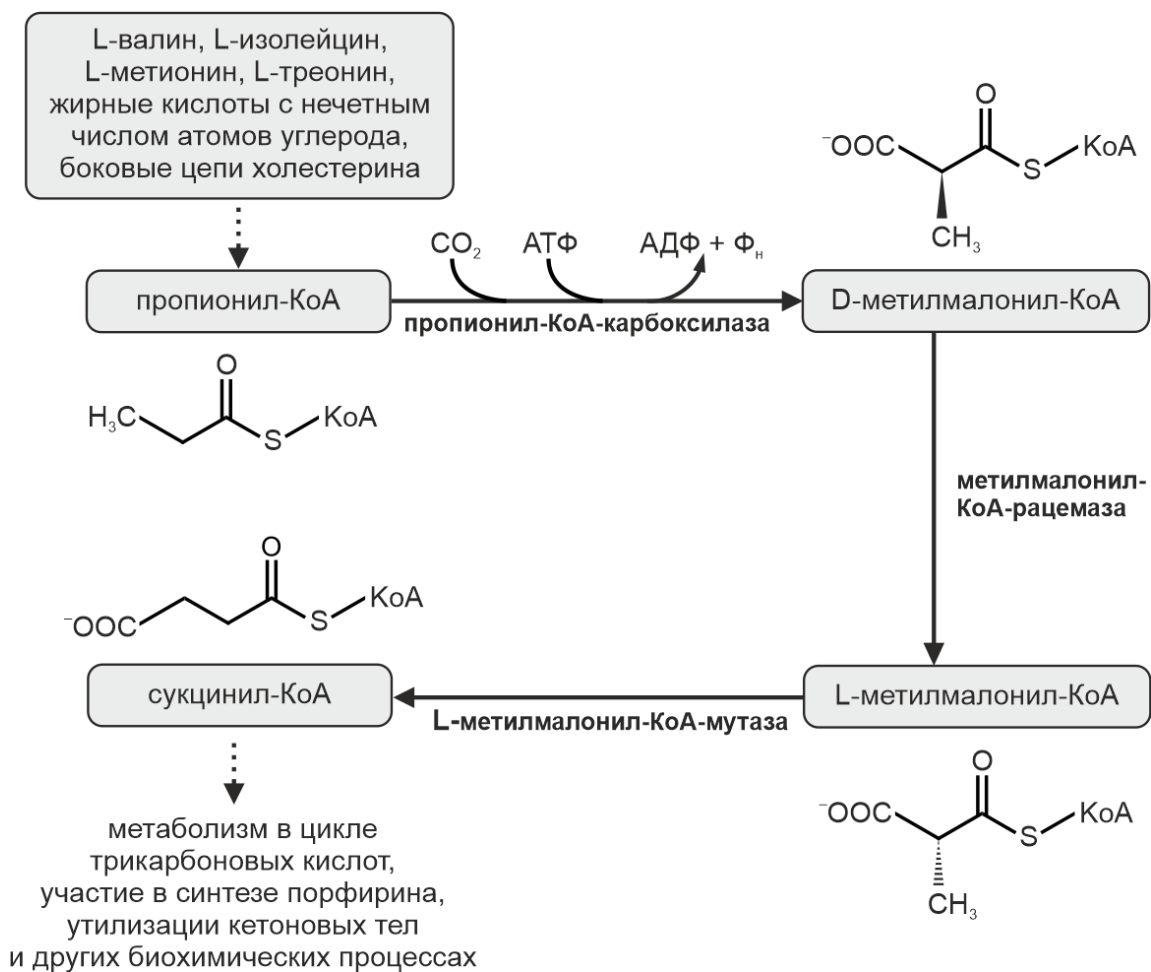


Рис. 19. Биосинтез сукцинил-КоА

2.7.3. Лекарственные средства

Цианокобаламин в организме (преимущественно в печени) превращается в коферментную форму – 5-дезоксиадено-зилкобаламин. Применяется в виде монопрепарата парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно), ректально при анемиях, протекающих с дефицитом витамина В₁₂, в составе комплексной терапии анемий, в комплексной терапии при хроническом гепатите, циррозе печени, печеночной недостаточности, алкоголизме, заболеваниях нервной системы, псориазе, фотодерматозе, дерматитах. С профилактической целью применяется при назначении бигуанидов, парааминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты в высоких дозах, при патологии желудка и кишечника с нарушением всасывания цианокобаламина.

Цианокобаламин входит в состав ряда комплексных препаратов, применяемых при анемии и заболеваниях нервной системы, беременности.

2.8. Витамин С

2.8.1. Общая характеристика

Впервые в чистом виде витамин С – аскорбиновая кислота – был выделен в 1928 г. венгерско-американским химиком Альбертом Сент-Дьёрди, а в 1932 году было доказано, что именно отсутствие аскорбиновой кислоты в пище человека вызывает цингу. В 1933 г. швейцарская компания Hoffmann-La Roche первой в мире освоила производство синтетического витамина С. В отличие от карбоновых кислот, не содержит карбоксильную группу (рис. 20).

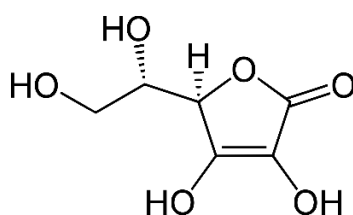


Рис. 20. Химическое строение аскорбиновой кислоты

Аскорбиновая кислота хорошо растворима в воде и содержится преимущественно в растительных продуктах (табл. 18). Водные растворы аскорбиновой кислоты быстро окисляются в присутствии кислорода даже при комнатной температуре. Скорость разрушения аскорбиновой кислоты возрастает с повышением температуры, при увеличении рН, под действием УФ-лучей и в присутствии солей тяжелых металлов.

Таблица 18

Источники витамина С

Растительные	цитрусовые, листовые зеленые овощи, дыня, брокколи, брюссельская капуста, цветная и кочанная капуста, черная смородина, болгарский перец, земляника, помидоры, яблоки, абрикосы, персики, хурма, облепиха, рябина, плоды шиповника. Травы, богатые витамином С: люцерна, коровяк, корень лопуха, песчанка, очанка, семя фенхеля, пажитник сеной, хмель, хвощ, ламинария, мята перечная, крапива, овес, кайенский перец, красный перец, петрушка, сосновые иглы, тысячелистник, подорожник, лист малины, красный клевер, шлемник, листья фиалки, щавель.
Животные	печень, почки (количество витамина С невелико)

Среднесуточная потребность в витамине С варьирует в разных странах от 70 до 170 мг/сутки, в России – 70-100 мг/сутки. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 90 мг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 30 до 90 мг/сутки. Верхний допустимый уровень потребления витамина С – 2000 мг/сутки. Обычная терапевтическая доза составляет 500-1500 мг ежедневно на период лечения. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина С для населения России приведена в табл. 19.

Суточная потребность человека в витамине С зависит от ряда причин: возраста, пола, выполняемой работы, состояния беременности или кормления грудью, климатических условий, вредных привычек, состояния окружающей среды и т.д. В условиях жаркого климата и на Крайнем Севере потребность в витамине С повышается на 50-70%.

Доказано, что противозачаточные средства (оральные контрацептивы) понижают уровень витамина С в крови и, следовательно, повышают суточную потребность в нем.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, допустимая доза витамина С – 2,5 мг/кг массы тела в сутки, предельно допустимая – 7,5 мг/кг.

Таблица 19

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина С
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мг)
Лица мужского и женского пола	0-0,5	30
	0,5-1	35
	1-3	40
	4-10	45
	11-14	50
	старше 14	60
В период беременности		70
В период лактации		95

Даже незначительный дефицит витамина С проявляется общей усталостью, снижением аппетита, частыми простудными заболеваниями. Характерно появление точечных кровоизлияний на коже, появляющихся спонтанно или при травме. Кровоточивость десен является достаточно поздним проявлением гиповитаминоза С и является основным признаком *цинги (скорбута)*. Кровоточивость возникает

вследствие нарушения проницаемости капилляров, обусловленной недостаточностью синтеза коллагена, а также нарушением синтеза хондроинтисульфатов. Отсюда и соответствующие клинические проявления гиповитаминоза витамина С: кровоточивость десен, расшатывание зубов, отеки и боли в суставах, поражение костей, бледность кожных покровов и нарушение заживления ран.

Мышечная слабость цинготного больного является следствием быстро развивающейся недостаточности L-карнитина, обеспечивающего адекватный энергетический обмен клеток, в том числе и мышечных. При гиповитаминозе витамина С возможно развитие железодефицитной анемии из-за нарушения процессов всасывания железа и использования его запасов при синтезе гемоглобина. При недостатке витамина С снижается участие фолиевой кислоты в гемопоэзе.

Гиповитаминоз витамина С сопровождается ослаблением иммунитета, а также усилением реакций свободно-радикального окисления, лежащих в основе развития множества заболеваний – лучевой болезни, онкологических заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета. По данным отечественных ученых, недостаток аскорбиновой кислоты у школьников в 2 раза снижает активность лейкоцитов, в результате чего частота возникновения острых респираторных заболеваний может увеличиваться на 26-40%.

С-Витаминная недостаточность снижает защитную функцию слизистых оболочек полости носа, рта, желудочно-кишечного тракта от бактерий и вирусов. Недостаток витамина С сопровождается медленным заживлением ран, что обусловлено поражением кровеносных сосудов, особенно капилляров. У грудных и маленьких детей могут возникнуть изменения скелета – *болезнь Меллера-Барлоу*, при котором отмечается общее недомогание, подавленность, боли в костях и суставах, кроме того, определяются мелкие кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, четкообразные ребра, болезненность при пальпации диафизов костей (вследствие кровоизлияний в надкостницу).

Полное исключение из рациона питания аскорбиновой кислоты уже через 4 мес. приводит к появлению первых клинических признаков цинги (скорбута). Тяжелый физический труд, переохлаждения, беременность, дефицит белка в рационе питания отягощают течение цинги.

Для *I стадии* цинги характерно наличие болей в ногах, груди, пояснице, особенно во время движений. Кожа бледная, сухая, шелушащаяся. Сосочки волос увеличиваются в размере, возвышаются над

поверхностью кожи, приобретают светло-красную, а затем синечерную окраску. Десны становятся рыхлыми, приобретают красный, а затем фиолетовый цвет, кровоточат.

Во *II стадии* болезни геморрагические высыпания распространяются на кожу туловища, появляются гематомы и кровоизлияния в мышцы при небольших ушибах. Иногда отмечают геморрагический выпот в плевру и перикард. Зубы расшатываются и выпадают.

В *III стадии* вследствие присоединения инфекции развиваются некроз десен с сопутствующим остеомиелитом альвеолярных отростков верхней челюсти. Кровоизлияния в кожу и мышцы становятся более обширными. Постепенно нарастает гипохромная, гипорегенераторная анемия, связанная не только с кровопотерей, но и с нарушением обмена фолиевой кислоты и железа.

2.8.2. Всасывание и механизм действия

Всасывание аскорбиновой кислоты происходит в тонкой кишке (в основном в двенадцатиперстной, частично всасывается в подвздошной). Ключевую роль в этом процессе играет натрий-зависимый транспортёр SLC23A1, находящийся в апикальной мембране энтероцитов. Кроме того, окисленная форма аскорбиновой кислоты (дегидроаскорбиновая кислота) преодолевает апикальную мембрану с помощью облегчённой диффузии посредством транспортеров GLUT1-4, GLUT8 и GLUT14. При этом переносчики аскорбиновой кислоты базолатеральной мембраны, позволяющие попадать витамину в кровь, до настоящего момента не установлены. Следует отметить, что отсутствие SLC23A1 не приводит к значительному снижению всасывания аскорбиновой кислоты, что свидетельствует о наличии дополнительного переносчика витамина из просвета кишечника. SLC23A1 также обеспечивает реабсорбцию аскорбиновой кислоты в почках. Большинство клеток поглощает аскорбиновую кислоту из плазмы крови при помощи натрий-зависимого транспортера SLC23A2.

Аскорбиновая кислота является основным водорастворимым неферментативным антиоксидантом в плазме и тканях. Даже в небольших количествах витамин С может защитить незаменимые молекулы в организме, такие как белки, липиды (жиры), углеводы и нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) от повреждения свободными радикалами, в том числе активными формами кислорода. Свободные радикалы

образуются во время нормального обмена веществ, активированными иммунными клетками, а также при воздействии токсинов и загрязняющих веществ (например, определенных химиотерапевтических препаратов и сигаретного дыма). Витамин С также участвует в окислительно-восстановительных превращениях других важных антиоксидантов (например, восстанавливает витамин Е из его окисленной формы).

Аскорбиновая кислота выступает в качестве донора электронов и может последовательно предоставлять два электрона свободнорадикальным частицам, превращаясь в дегидроаскорбиновую кислоту (рис. 21). Образующийся в качестве промежуточного продукта аскорбил-радикал обладает меньшей активностью в сравнении с другими низкомолекулярными радикальными частицами. Дегидроаскорбиновая кислота взаимодействует с водой с образованием 2,3-дикетогулоната, либо восстанавливается в обратном порядке до аскорбиновой кислоты при наличии источника электронов. Однако эффективность восстановления пула аскорбиновой кислоты из окисленной формы, по-видимому, очень низкая, поскольку удаление витамина С из рациона здоровых людей приводит к возникновению его клинически значимого дефицита уже через 30 дней. Таким образом, большая часть аскорбиновой кислоты окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты, которая необратимо метаболизируется

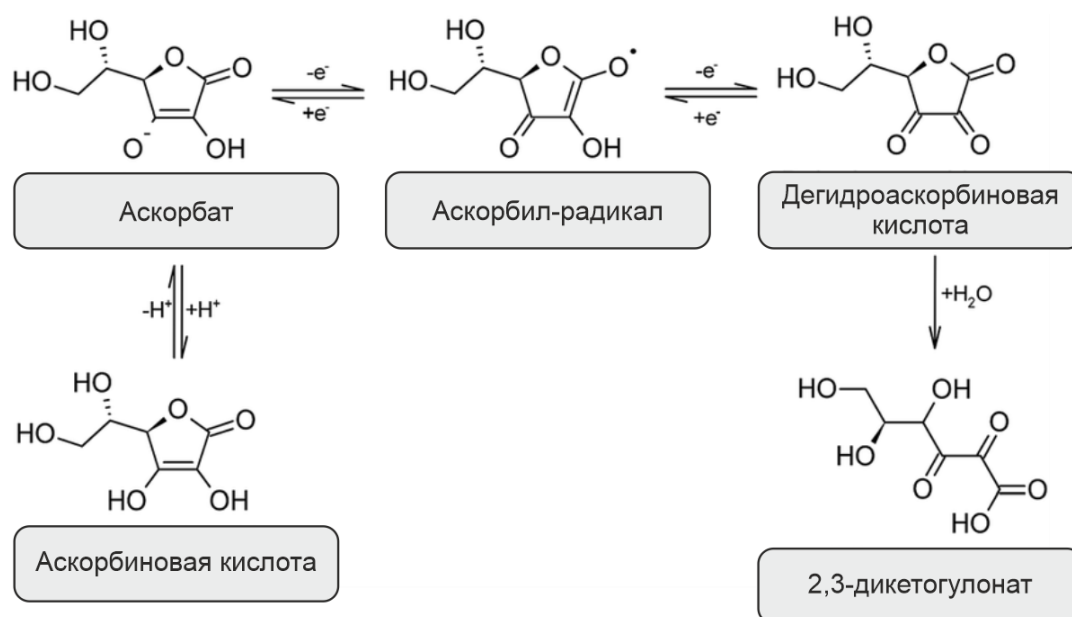


Рис. 21. Окислительно-восстановительные превращения аскорбиновой кислоты

Роль витамина С в качестве кофактора также связана с его окислительно-восстановительным потенциалом. Поддерживая связанные с ферментом металлы в их восстановленных формах, витамин С помогает оксидазам со смешанными функциями в синтезе некоторых критически важных биомолекул. Эти ферменты представляют собой либо монооксигеназы, либо диоксигеназы (табл. 20). Симптомы дефицита витамина С являются результатом нарушения ферментативных реакций, ведущих к недостаточному синтезу коллагена, карнитина и катехоламинов. Более того, некоторые диоксигеназы, участвующие в регуляции экспрессии генов и поддержании целостности генома, нуждаются в аскорбиновой кислоте в качестве кофактора.

Исследования выявили решающую роль, которую играют ферменты, такие как ТЕТ-диоксигеназы и гистоновые деметилазы Jumonji в судьбе клеток – они вносят значимый вклад в эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, катализируя реакции, связанные с деметилированием ДНК и гистонов.

Таблица 20

Коферментная роль аскорбиновой кислоты

Ферменты	Функция
Монооксигеназы	
дофамин-β-монооксигеназа	биосинтез норадреналина
пептидил-глицин-α-амидирующая монооксигеназа	амидирование пептидных гормонов
Диоксигеназы	
пролил-4-гидроксилазы (3 изофермента)	гидроксилирование коллагена
пролил-3-гидроксилазы (3 изофермента)	гидроксилирование коллагена
лизилгидроксилазы (3 изофермента)	гидроксилирование коллагена
гидроксилазы факторов, индуцируемых гипоксией	гидроксилирование факторов, индуцируемых гипоксией
триметиллизингидроксилаза	биосинтез карнитина
γ-бутиробетаингидроксилаза	биосинтез карнитина
4-гидроксифенилпируват-диоксигеназа	метаболизм тирозина
диоксигеназы ТЕТ-семейства	деметилирование ДНК
гистоновые деметилазы Jumonji	деметилирование гистонов

Аскорбиновая кислота повышает биодоступность железа из продуктов питания за счет усиления всасывания в кишечнике негемового железа за счет восстановления трехвалентных ионов железа в двухвалентные.

2.8.3. Лекарственные средства

Аскорбиновая кислота в виде монопрепарата применяется внутрь, внутримышечно, внутривенно для лечения и профилактики гиповитаминоза, при парентеральном питании, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, болезни Аддисона.

Входит в состав комбинированных средств для симптоматической терапии при острых респираторных вирусных инфекциях. В сочетании с рутозидом применяется в составе комплексной терапии при варикозном расширении вен, трофических нарушениях и язвах кожи, при хронической венозной недостаточности, при геморрагическом диатезе.

В сочетании с сульфатом железа применяется внутрь при железодефицитной анемии, дефиците железа, с целью профилактики железодефицитных состояний – при беременности, лактации и у доноров крови.

2.9. Витамин Н (В₇)

2.9.1. Общая характеристика

Биотин (витамин Н, витамин В₇, кофермент R) – водорастворимый витамин группы В. После его первоначального открытия в 1927 г. потребовалось 40 лет дополнительных исследований, чтобы однозначно определить биотин как витамин. Свое название биотин получил от греч. *bios* – жизнь, из-за его способности стимулировать рост дрожжей и бактерий.

Молекула биотина состоит из тетрагидроимидазольного и тетрагидротиофенового кольца, при этом в тетрагидротиофеновом кольце один из атомов водорода замещён на валериановую кислоту (рис. 22). Источниками биотина являются продукты растительного и животного происхождения (табл. 21).

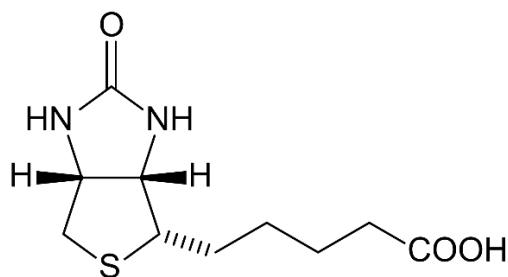


Рис. 22. Химическое строение биотина

Биотин хорошо растворим в воде и спирте. Биотин устойчив к нагреванию, воздействию УФ-лучей, стабилен в растворах слабых щелочей и оснований.

Таблица 21

Источники витамина Н

Растительные	бобы соевые, горошек зеленый сухой, капуста белокочанная, лук сухой, салат, свекла, дыня, земляника, пшеница, пшеничная мука, рис, рисовые отруби
Животные	свиная печень, лосось, сардины, тунец, молоко коровье, яйцо куриное, говяжья печень
Синтез в организме	микробиота кишечника

Среднесуточная потребность в разных странах варьирует от 20 до 100 мкг/сутки. Физиологическая потребность для взрослых – 50 мкг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 10 до 50 мкг/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина Н для населения России приведена в табл. 22.

Таблица 22

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина Н в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мкг)
Лица мужского и женского пола	0-1	5-6
	1-3	8
	4-8	12
	9-13	20
	14-20	25
	старше 20	30
В период беременности и лактации		60

Дефицит биотина встречается довольно редко. Основными причинами возникновения недостаточности этого витамина могут быть анацидный гастрит, заболевания кишечника и кишечный дисбактериоз чаще всего связанный с приемом антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, а также цитостатиков.

Возможные последствия дефицита биотина: себорейный дерматит, обильное выделение кожного сала, анемия, депрессия, потеря волос, высокий уровень сахара в крови, бледность кожи и слизистых оболочек, бессонница, потеря аппетита, мышечные боли, тошнота, сухость кожи, высокий уровень холестерина в крови.

2.9.2. Всасывание и механизм действия

Биотин, связанный с пищевыми белками, перед всасыванием превращается в свободный биотин. Всасывание свободного биотина в тонкой и толстой кишке в основном происходит при помощи натрий-зависимого мультивитаминового транспортера (hSMVT), который используется также для абсорбции пантотеновой и липоевой кислот. Этот транспортер экспрессируется на апикальной мембране энтероцитов. Для распознавания транспортером необходимо несвязанный остаток валериановой кислоты биотина. Транспорт биотина через базолатеральную мембрану также происходит при помощи переносчика, однако не зависит от натрия. Биотин способен образовывать с авидином (гликопротеин белка сырого куриного яйца) прочный комплекс, который не может расщепляться пищеварительными ферментами. Поэтому при частом употреблении сырых яиц прекращается всасывание присутствующего в пище биотина.

Биотин функционирует как кофермент, необходимый для биологической активности пяти известных биотин-зависимых карбоксилаз: ацетил-КоА-карбоксилаз первого и второго типов, пируват-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы и метилкротонил-КоА-карбоксилазы.

Ковалентное присоединение биотина к апокарбоксилазе (то есть каталитически неактивной карбоксилазе) катализируется ферментом холокарбоксилазсинтетазой (HCS). Термин «биотинилирование» относится к ковалентному связыванию биотина с любыми молекулами, включая апокарбоксилазы и гистоны. HCS катализирует посттрансляционное биотинилирование ϵ -аминогруппы остатка лизина в ак-

тивном центре каждой апокарбоксилазы, превращая неактивную апокарбоксилазу в полностью активную холокарбоксилазу.

Некоторые остатки лизина в N-конце специфических гистонов, которые помогают упаковывать ДНК в ядрах эукариот, также могут быть биотинилированы. Химические модификации ДНК и гистонов влияют на укладку хроматина, увеличивая или уменьшая доступность ДНК для процессов транскрипции и репликации.

Биотинидаза катализирует высвобождение биотина из биотинилированных гистонов и из пептидных продуктов расщепления холокарбоксилазы.

Ацетил-КоА-карбоксилазы обоих типов катализируют превращение ацетил-КоА в малонил-КоА с использованием бикарбоната и АТФ. Малонил-КоА, образующийся при участии энзима 1 типа, является субстратом для синтеза жирных кислот в цитозоле. Малонил-КоА, образующийся при участии энзима 2 типа, ингибирует карнитин-пальмитоилтрансферазу-1 – фермент наружной митохондриальной мембраны, необходимый для транспорта жирных кислот и их последующего окисления. Ацетил-КоА-карбоксилаза 1 типа обнаружена во всех тканях и особенно активна в печени, жировой ткани и молочной железе, сердце и поджелудочной железе. Ацетил-КоА-карбоксилаза 1 типа сосредоточена преимущественно в скелетных мышцах и сердце.

Пируваткарбоксилаза является критическим ферментом для глюконеогенеза – образования глюкозы из неуглеводных источников, таких как пируват, лактат, глицерин и некоторые аминокислоты. Пируваткарбоксилаза катализирует АТФ-зависимое включение бикарбоната в пируват с образованием оксалоацетата (щавелевоуксусной кислоты). Следовательно, пируваткарбоксилаза катализирует анаплеротическую реакцию для цикла лимонной кислоты. В дальнейшем оксалоацетат может превращаться в фосфоенолпируват и, в конечном итоге, в глюкозу.

Метилкротонил-КоА-карбоксилаза катализирует важную реакцию катаболизма лейцина (незаменимой аминокислоты с разветвленной цепью) – образование из метилкротонил-КоА 3-метилглутаконил-КоА, который в дальнейшем превращается в ацетил-КоА для включения в цикл трикарбоновых кислот.

Пропионил-КоА-карбоксилаза катализирует образование D-малонилмалонил-КоА из пропионил-КоА – побочного продукта

при β -окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, а также продукта катаболизма изолейцина, валина, метионина, треонина и боковой цепи холестерина. D-малонилмалонил-КоА в дальнейшем превращается в L-малонилмалонил-КоА, далее образуется сукцинил-КоА, включающийся в цикл трикарбоновых кислот.

2.9.3. Лекарственные средства

В настоящее время на территории Российской Федерации лекарственные средства, содержащие биотин, не зарегистрированы. Биотин входит в состав многочисленных поливитаминных комплексов.

Глава 3

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ, ИХ АНАЛОГИ И АНТАГОНИСТЫ

3.1. Витамин А

3.1.1. Общая характеристика

Витамин А был открыт в 1913 г. В 1931 г. была описана его структура, а в 1937 г. удалось получить его в кристаллическом виде. Он был назван фактором роста, так как с его удалением из корма грызунов путем экстракции неполярными растворителями наблюдалась остановка роста и гибель экспериментальных мышей. В 1967 г. американский биохимик Джордж Уолд получил Нобелевскую премию, выяснив значение витамина А для зрения.

Витамин А является жирорастворимым витамином и включает ряд близких по химической структуре соединений:

- ретинол (витамин А-спирт, витамин А1, аксерофтол);
- дегидроретинол (витамин А2);
- ретиналь (ретинен, витамин А-альдегид);
- ретиноевая кислота (витамин А-кислота);
- эфиры этих веществ и их пространственные изомеры.

Ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота и родственные соединения известны как *ретиноиды* (рис. 23).

Впервые витамин А был выделен из моркови, поэтому от английского carrot – морковь произошло название группы предшественников витаминов А (провитаминов А) – *каротиноиды*. Каротиноиды содержатся в растениях, некоторых грибах и водорослях и при попадании в организм способны превращаться в витамин А. К ним относятся α , β и δ -каротин, лютеин, ликопен, зеаксантин и другие. Всего насчитывается около пяти тысяч каротиноидов, однако только около 10% из них способны превращаться в витамин А. Наиболее важным и изученным среди каротиноидов является β -каротин (рис. 23).

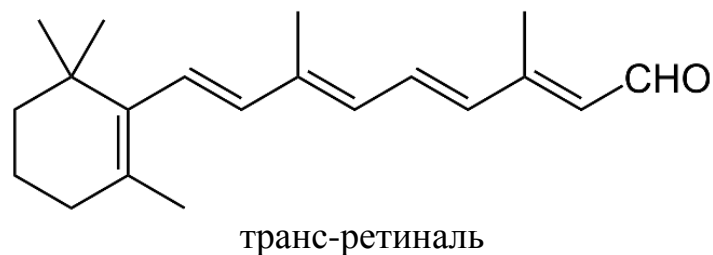
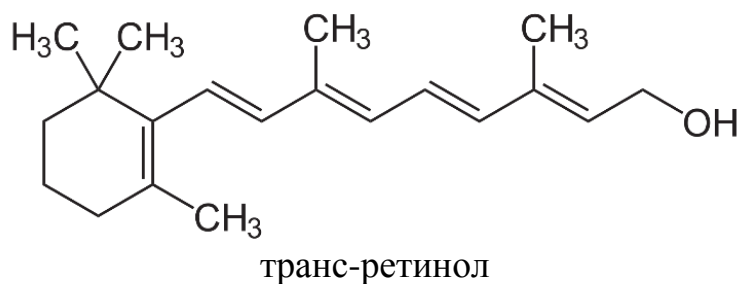


Рис. 23. Химическое строение некоторых веществ группы витамина А и β -каротина

Лучшими источниками витамина А являются рыбий жир и печень, следующими в ряду стоят сливочное масло, яичные желтки, сливки и цельное молоко (табл. 23). Зерновые продукты и снятое молоко, даже с добавками витамина А, являются неудовлетворительными источниками, равно как и говядина, где витамин А содержится в очень низких количествах.

Исследования показали, что ни один из растительных или животных продуктов не может восполнить дефицит витамина А, поэтому необходим дополнительный прием этого витамина.

Источники витамина А

Растительные	зеленые и желтые овощи (морковь, тыква сладкий перец, шпинат, брокколи, зеленый лук, зелень петрушки), бобовые (соя, горох), персики, абрикосы, яблоки, виноград, арбуз, дыня, шиповник, облепиха, черешня, травы (люцерна, листья бурачника, корень лопуха, кайенский перец, фенхель, хвощ, ламинария, лимонник, коровяк, крапива, овес, петрушка, мята перечная, подорожник, листья малины, клевер, плоды шиповника, шалфей, толокнянка, листья фиалки, щавель)
Животные	рыбий жир, печень, икра, молоко, сливочное масло, сметана, творог, сыр, яичный желток
Синтез в организме	не синтезируется

Активность витамина А измеряется в эквивалентах ретинола (ЭР). 1 ЭР соответствует 1 мкг ретинола, 6 мкг β -каротина, 12 мкг других каротиноидов, 3,33 МЕ активности витамина А у ретинола, 10 МЕ активности витамина А у β -каротина.

Среднесуточная потребность в витамине А варьирует в разных странах от 530 до 2000 ЭР или 1800-6600 МЕ. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 1000 ЭР или 3000-3500 МЕ. Физиологическая потребность для детей – от 400 до 1000 ЭР или 1300-3300 МЕ (табл. 24).

Таблица 24

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина А
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (ЭР)
Грудные дети	0-1	400
Дети	1-3	450
	4-6	500
	7-10	700
Лица мужского пола	старше 10	1000
Лица женского пола	старше 10	800
В период беременности		200
В период лактации		400

Наиболее ранним симптомом недостаточности витамина А является гемералопия (ночная слепота, «куриная» слепота) – резкое снижение темновой адаптации, приводящее к ухудшению зрения при пониженной освещенности. Характерным признаком дефицита витамина А является поражение эпителиальных тканей: кожи (фолликулярный гиперкератоз), слизистых оболочек кишечника (вплоть до развития язв), бронхов (частые бронхиты) и мочеполовой системы (циститы, уретриты).

Дерматиты сопровождаются ороговением и слущиванием эпителия, кожа становится сухой на руках и ногах, шелушится, а ороговение волосяных фолликулов делает ее шершавой. Ногти становятся сухими и тусклыми. Слущивание эпителия слезных каналов может приводить к их закупорке, уменьшению смачивания роговицы глаза слезной жидкостью, со временем она высыхает (ксерофтальмия) и размягчается (кератомалация) с образованием язв и помутнением роговой оболочки глаза. Поражение роговицы может развиваться очень быстро, так как нарушение защитных свойств эпителия приводит к присоединению инфекции.

Основными причинами гипервитаминоза А является употребление в пищу печени белого медведя, тюленя и других морских животных. Бесконтрольный прием рыбьего жира имеет большое значение в развитии гипервитаминоза А. Также развитию гипервитаминоза А способствуют интенсивная терапия синтетическими препаратами витамина А и систематический прием (по личной инициативе без назначения врача) концентрированных синтетических препаратов витамина А. Случаи острого отравления со смертельным исходом наблюдали при употреблении в пищу печени акулы, белого медведя, морских животных, так как печень и жировая ткань являются основным депо витамина А. Гипервитаминоз вследствие повышенного потребления каротина невозможен.

Ни один из видов витаминной интоксикации не изучался так подробно, как А-гипервитаминоз. Выделяют острую и хроническую форму А-гипервитаминоза. Острая форма в значительной мере проявляется судорогами и параличами. Хроническая форма проявляется повышенным внутричерепным давлением, головной болью, головокружением, тошнотой и рвотой. Отмечается сухость и пигментация кожи, выпадение волос, ломкость ногтей, боли в области суставов и костей, их диффузное утолщение, увеличение печени и селезенки, расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта. Одновре-

менно возникает отек желтого пятна сетчатки глаз, что сопровождается нарушением зрения. У больного появляются геморрагии, а также признаки токсического действия витамина А на печень и почки.

3.1.2. Всасывание и механизм действия

Всасывание ретинола включает эмульгирование и гидролиз его эфиров в просвете ЖКТ, адсорбцию ретинола апикальной мембраной энтероцитов и транспорт его в клетки слизистой оболочки, реэтерификацию ретинола в них и последующее поступление в печень. Всасывание ретинола происходит, главным образом, в тонком кишечнике, преимущественно в его верхнем отделе.

Довольно продолжительное время считалось, что, будучи липофильным веществом, ретинол всасывается путем пассивной диффузии. Однако в настоящее время известно, что транспорт ретинола насыщаем и опосредуется специализированным транспортером, расположенным в апикальной мембране, а пассивная диффузия может происходить при введении высоких доз витамина.

После поглощения энтероцитом ретинол этерифицируется с помощью лецитинретинолацилтрансферазы и ацил-КоА-ацилтрансферазы. Основным образующимся сложным эфиром является ретинилпальмитат, однако могут образовываться значительные количества эфиров ретинола и олеиновой, линоленовой и стеариновой кислот. Образующиеся эфиры включаются в хиломикроны и секреторируются в лимфу, переносятся в клетки печени для накопления. Запасы витамина А в печени составляют более 90% всех запасов организма. Продолжительность периода полураспада ретинола в организме человека составляет в среднем 140 суток.

Для использования ретинола другими органами ретиниловые эфиры гидролизуются с образованием транс-ретинола, который связывается с белком, связывающим ретинол (RBP), прежде чем высвободиться в кровотоке. Комплекс транс-ретинол/RBP циркулирует в связи с транстиретином, который доставляет транс-ретинол в периферические ткани. Кроме того, обнаружено, что эфиры ретинола в хиломикронах играют заметную роль в доставке витамина во внепеченочные ткани, особенно в молодом возрасте.

Ретинол участвует в обеспечении фотохимического акта зрения. Расположенная в задней части глаза, сетчатка содержит два основных типа светочувствительных рецепторных клеток (фоторецепторных клеток) – палочки и колбочки. Фотоны (частицы света), которые про-

ходят через линзу, воспринимаются фоторецепторными клетками сетчатки и преобразуются в нервные импульсы для интерпретации мозгом путем реализации следующего механизма.

Транс-ретинол транспортируется из крови в сетчатку и накапливается в пигментных эпителиальных клетках сетчатки, где этерифицируется с образованием ретиниловых эфиров – формы хранения ретинола. При необходимости ретиниловые эфиры гидролизуются, транс-ретинол изомеризуется с образованием 11-цис-ретинола, который может окисляться с образованием 11-цис-ретиналя. 11-цис-Ретиналь, минуя межрецепторное пространство с помощью *межрецепторного ретиноид-связывающего белка*, проникает в наружный сегмент палочки. В палочке 11-цис-ретиналь связывается с белком, называемым *опсином*, с образованием визуального пигмента *родопсина* (также известного как *зрительный пурпур*). Поглощение фотона света катализирует изомеризацию 11-цис-ретиналя в транс-ретиналь, что вызывает изменение конформации белковой части родопсина. Далее происходит активация белка *трансдуцина*, который в неактивном состоянии содержит прочно связанный ГДФ. После взаимодействия с фотоактивированным родопсином трансдуцин обменивает молекулу ГДФ на ГТФ. ГТФ-содержащий трансдуцин образует комплекс с неактивной цГМФ-фосфодиэстеразой, что приводит к активации последней. Активированная цГМФ-фосфодиэстераза осуществляет гидролиз внутриклеточного цГМФ до ГМФ, что приводит к закрытию катионных каналов и гиперполяризации мембраны фоторецептора. Это обусловлено тем, что цГМФ поддерживает в открытом состоянии $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналы наружного сегмента и обеспечивают входящий натриевый и кальциевый ток. Гиперполяризация палочки воспринимается мозгом как световой стимул. Транс-ретиналь, высвободившийся из связи с опсином в результате изменения конформации последнего, превращается в транс-ретинол, который транспортируется обратно в пигментные эпителиальные клетки, тем самым завершая цикл (рис. 24).

Подобный цикл происходит также и в колбочках, которые содержат белки опсина, необходимые для поглощения фотонов из спектра видимого света.

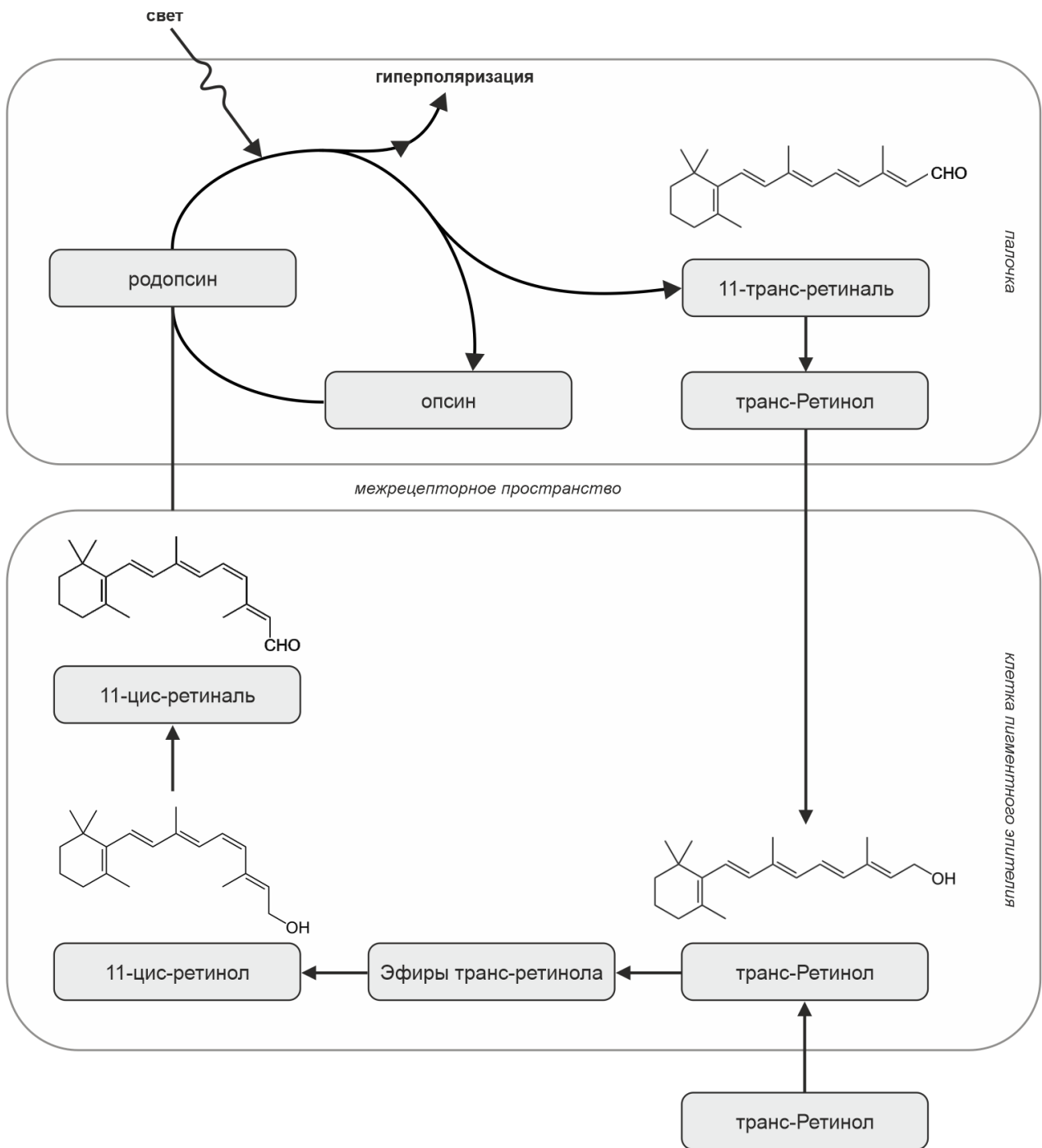


Рис. 24. Участие рѣтинола в фотохимическом акте зрения

Как уже упоминалось, в клетках транс-рѣтинол может окисляться до транс-рѣтиналя алкогольдегидрогеназой. В свою очередь, рѣтинальдегиддегидрогеназы могут катализировать превращение транс-рѣтиналя в два биологически активных изомера рѣтиноевой кислоты – транс-рѣтиноевую кислоту и 9-цис-рѣтиноевую кислоту. Оба изомера действуют как гормоны, влияющие на экспрессию генов и, за счет этого, на многие физиологические процессы. Указанные изомеры рѣтиноевой кислоты в цитозоле образуют комплекс с белками,

связывающими ретиноевую кислоту (CRABP). В составе комплекса ретиноевая кислота транспортируется в ядро клетки и связывается со специфическими белками ядерного рецептора, которые являются лиганд-зависимыми факторами транскрипции. Оба изомера ретиноевой кислоты могут связываться с рецепторами ретиноевой кислоты (RAR α , RAR β и RAR γ), тогда как только 9-цис-ретиноевая кислота связывается с рецепторами ретиноида X (RXR α , RXR β и RXR γ). Подтипы RAR и RXR образуют либо комплексы двух одинаковых белков (гомодимеры RAR/RAR и RXR/RXR), либо комплексы двух разных белков (гетеродимеры RAR/RXR). Гетеродимеры RAR/RXR могут связываться с регуляторной последовательностью ДНК, называемой элементом ответа ретиноевой кислоты (RARE), расположенной в промоторе генов, чувствительных к ретиноиду. Транскрипционная активность гетеродимеров RAR/RXR в основном обусловлена связыванием транс-ретиноевой кислоты с RAR.

RXR также образует гетеродимеры с несколькими другими ядерными рецепторами, включая рецептор гормонов щитовидной железы, рецептор витамина D, рецепторы стероидов и рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR). Таким образом, ретиноевая кислота на уровне рецепторов может взаимодействовать с гормонами щитовидной железы, витамином D, стероидами (например, эстрогенами) или лигандами PPAR, их сигнальными путями и влиять на транскрипцию широкого спектра генов.

RAR могут влиять на экспрессию генов RARE-независимым образом. Например, RAR может вмешиваться в сигнальный путь TGF β ¹/SMAD посредством прямого взаимодействия RAR с гетеродимерным фактором транскрипции SMAD3/SMAD4. В отсутствие ретиноевой кислоты RAR действует как коактиватор SMAD3/SMAD4-опосредованной транскрипции, в то время как агонисты RAR подавляют транскрипционную активность SMAD3/SMAD4. В клетках ретинобластомы RAR также участвует в индуцированной ретиноевой

¹ TGF β (трансформирующий ростовой фактор бета) – белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. инициирует апоптоз в большинстве типов клеток. TGF- β может вызывать апоптоз, активируя какой-либо их двух сигнальных путей: SMAD или DAXX.

кислотой активации сигнальных каскадов, опосредованных тирозинкиназами и приводящих к дифференцировке клеток.

Регулируя экспрессию более 500 генов, чувствительных к ретиноидам (включая несколько генов, участвующих в самом метаболизме ретинола), изомеры ретиноевой кислоты играют главную роль в клеточной пролиферации и дифференцировке.

Помимо роли лиганда для опсина в зрительном каскаде, транс-ретиноаль специфически участвует в регуляции генов, важных для метаболизма липидов. Было обнаружено, что во время дифференцировки адипоцитов стимуляция клеток транс-ретиноалью активирует ген *UCP1*, необходимый для термогенеза, и одновременно ингибирует гены, способствующие адипогенезу, такие как *PPAR γ* . транс-Ретиноаль также регулирует липидный обмен в костном мозге путем ингибирования экспрессии генов, опосредованных *PPAR γ /RXR*. Кроме того, обнаружено, что транс-ретиноаль ингибирует экспрессию генов, ответственных за глюконеогенез.

Ретиноевая кислота продуцируется антигенпрезентирующими клетками, в том числе макрофагами и дендритными клетками. Ретиноевая кислота действует на сами дендритные клетки, регулируя их дифференцировку, миграцию и антигенпрезентирующую способность.

Кроме того, продукция ретиноевой кислоты антигенпрезентирующими клетками необходима для дифференцировки наивных Т-лимфоцитов, обусловленной транс-ретиноевой кислотой посредством *RAA α* -опосредованной регуляции экспрессии генов. Существуют также существенные доказательства того, что ретиноевая кислота способна предотвратить развитие аутоиммунных реакций.

Как известно, избыток и недостаток витамина А вызывают врожденные дефекты. Влияние ретиноидов начинается вскоре после ранней фазы эмбрионального развития, известной как гастрюляция. Во время развития плода ретиноевая кислота имеет решающее значение для развития органов, в том числе сердца, глаз, ушей, легких, а также других конечностей и внутренних органов. Ретиноиды участвует в созревании легких плода. Сигнальные пути ретиноидов также участвуют в экспрессии белков внеклеточного матрикса, в том числе коллаген, ламинин и протеогликаны.

Эритроциты, как и все клетки крови, происходят из полипотентных стволовых клеток в костном мозге. Исследования *in vitro* показа-

ли, что ретиноиды играют роль в образовании стволовых клеток и дифференцировке в линию эритроцитов. Ретиноиды также могут регулировать апоптоз (запрограммированную гибель клеток) предшественников эритроцитов (эритропоэтических клеток-предшественников). Однако регулирует ли ретиноиды эритропоэз *in vivo*, не установлено. Тем не менее, было показано, что применение ретиноидов у людей с дефицитом витамина А повышают концентрацию гемоглобина. Кроме того, витамин А, по-видимому, облегчает мобилизацию железа из мест хранения в развивающиеся эритроциты для включения в гемоглобин.

3.1.3. Лекарственные средства

Ретинол (в виде пальмитата или ацетата) применяется внутрь (капсулы, драже, раствор) при гипо- и авитаминозе А, в комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях, поражениях и заболеваниях кожи, глаз (в сочетании с приемом рибофлавина), желудочно-кишечного тракта. В некоторых препаратах для перорального применения ретинол комбинируется с *витамином Е (токоферолом)*.

Также ретинол может применяться местно (мазь, масляный раствор) при воспалительных заболеваниях кожи и состояниях, сопровождающихся сухостью и замедленным заживлением (дерматиты, экземы, атопический дерматит вне обострения, хейлит, трещины), а также для активации репаративных процессов при различных дерматозах после прекращения лечения глюкокортикостероидными препаратами. Для усиления регенеративного эффекта ретинол в лекарственной форме может сочетаться с *диоксометилтетрагидропиримидином*.

Бетакаротен (β -каротин) применяется внутрь и местно при поражениях кожи и слизистых оболочек (язвенная болезнь желудка и ДПК, кольпит, эндоцервицит, эрозия шейки матки, незначительные повреждения кожных покровов, лучевые поражения, ожоги).

Ацитретин – ретиноид, синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Применяется внутрь при тяжелых формах псориаза (в том числе псориатической эритродермии, локализованном или генерализованном пустулезном псориазе), тяжелых дискератозах, таких как врожденный ихтиоз, красном волосяном лишае, болезни

Дарье (фолликулярный дискератоз) и других тяжелых нарушениях ороговения, резистентных к традиционным видам терапии.

Третиноин (транс-ретиноевая кислота) применяется внутрь с целью индукции ремиссии при остром промиелоцитарном лейкозе у ранее нелеченых пациентов, пациентов с рецидивами или рефрактерных к стандартной химиотерапии).

Изоtretinoин – изомер транс-ретиноевой кислоты применяется внутрь, а также местно в виде мази или раствора для лечения больных с акне, периоральным или себорейным дерматитом.

3.2. Витамин D

3.2.1. Общая характеристика

В 1936 г. А. Виндаусом из рыбьего жира было выделено вещество, оказывающее лечебное действие при рахите. Оно было названо витамином D₃, так как ранее А. Гессом и М. Вейнштоком из растительных масел был выделен эргостерин, получивший название витамин D₁. При воздействии на витамин D₁ УФ-лучами образовывался витамин D₂, или эргокальциферол («кальциферол» означает «несущий кальций»).

Сегодня витамином D называют группу биологически активных веществ (холекальциферол, эргокальциферол, ситокальциферол, 2,2-дигидроэргокальциферол и другие). Медицинское значение имеют холекальциферол (витамин D₃), который, помимо поступления с пищей, способен синтезироваться у человека в коже под действием ультрафиолетовых лучей диапазона «В», а также эргокальциферол (витамин D₂), который может поступать только с пищей (рис. 25). Это кристаллы без цвета и запаха, устойчивые к воздействию высоких температур. Эти витамины являются жирорастворимыми и нерастворимы в воде.

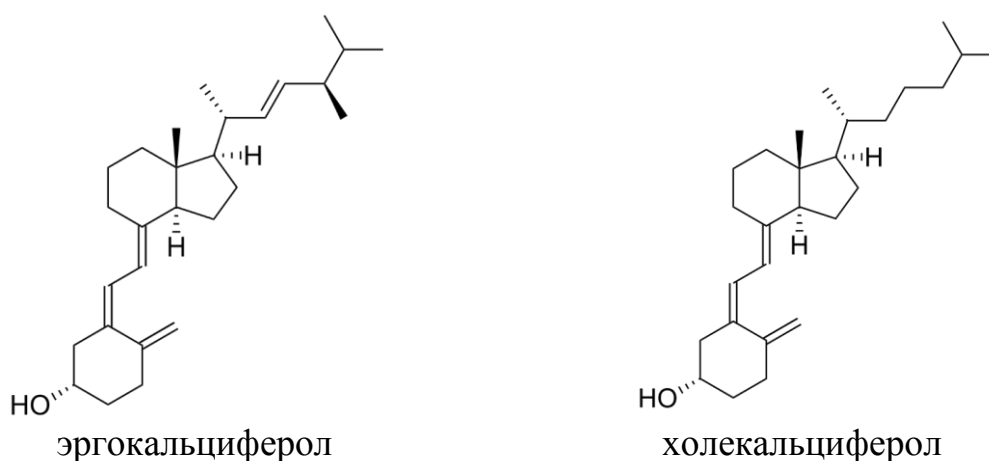


Рис. 25. Химическое строение эргокальциферола и холекальциферола

Даже при условии, что организм получает достаточное количество ультрафиолетового излучения, потребность в витамине D не компенсируется полностью. Количество витамина D, синтезируемого под действием солнечного света, зависит от таких факторов как длина волны света (наиболее эффективен средний спектр), исходная пигментация кожи (чем темнее кожа, тем меньше витамина D вырабатывается под действием солнечного света), возраст (стареющая кожа теряет свою способность синтезировать витамин D), уровень загрязненности атмосферы (промышленные выбросы и пыль не пропускают спектр ультрафиолетовых лучей, активирующих синтез витамина D, этим объясняется, в частности, высокая распространенность рахита у детей, проживающих в промышленно развитых регионах). Пищевыми источниками витамина D являются молочные продукты, рыбий жир, яичный желток (табл. 25). Рекомендуемая суточная норма потребления витамина D для населения России приведена в табл. 26.

Таблица 25

Источники витамина D

Растительные	люцерна, хвощ, крапива, петрушка
Животные	яичный желток, сливочное масло, сыр, рыбий жир, икра, молочные продукты
Синтез в организме	холекальциферол образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина D
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (МЕ)
Дети	до 18	400
Взрослые	18-50	600-800
	старше 50	800-1000
В период беременности и лактации		800-1200

Активность препаратов витамина D выражается в международных единицах (МЕ). 1 МЕ содержит 0,000025 мг химически чистого холекальциферола. Среднесуточная потребность в витамине D варьирует в разных странах от 100 до 800 МЕ/сутки. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 400 МЕ/сутки, для лиц старше 60 лет – 600 МЕ/сутки. Физиологическая потребность для детей – 400 МЕ/сутки. Верхний допустимый уровень потребления для взрослых – 2000 МЕ/сутки, для детей от 0 до 10 лет – 1000 МЕ/сутки и для детей от 11 до 18 лет – 2000 МЕ/сутки.

Потребность в витамине D выше у людей, испытывающих недостаток ультрафиолетового облучения, в том числе проживающих в высоких широтах, жителей регионов с повышенной загрязненностью атмосферы, работающих в ночную смену или ведущих ночной образ жизни.

Классический синдром глубокой недостаточности витамина D – *рахит* – типичный авитаминоз, который встречается среди детей младшего возраста (от 2 месяцев до 2 лет). Развитию этого заболевания способствует не только недостаток солнечного света и отсутствие витамина D в рационе питания (в женском молоке витамина D нет), но и дефицитная по кальцию и фосфору пища ребенка после окончания периода грудного вскармливания.

Характерный признак рахита – замедление процессов минерализации костей. В связи с этим деформируется скелет, что проявляется большой головой, поздним заращением родничков, рахитическими четками на границе костной и хрящевой ткани ребер и грудины, искривлением ног. Мышцы становятся дряблыми, кожа и слизистые оболочки бледными, первые зубы появляются с запозданием, и, как правило, они деформированы. Развивается гипотония мышц (увели-

ченный живот), возрастает нервно-мышечная возбудимость, возможно появление судорог.

У взрослого человека недостаточность витамина D и кальция в организме приводит к развитию кариеса и остеопороза. У пожилых людей дефицит витамина D и кальция приводит к развитию *остеопороза* – снижению плотности костной ткани вследствие нарушения ее образования. Более легкие формы дефицита витамина D проявляются довольно неспецифическими симптомами – потерей аппетита и снижением массы тела, ощущением жжения во рту и в горле, бессонницей, ухудшением зрения.

При длительном применении неадекватных доз витамина D развивается острое или хроническое отравление (D-гипервитаминоз). У взрослых описаны острые отравления витамином D при однократном приеме от 1,8 млн до 120 млн МЕ витамина D.

При D-гипервитаминозе у больного происходит интенсивное всасывание кальция из кишечника и разрушение костей, при этом концентрация кальция в крови резко возрастает, в результате происходит отложение избытка кальция в мягких тканях, стенках сосудов, клапанах сердца и пр. В связи с этим поражаются почки, нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы (гипертония), повышается хрупкость костей (остеопороз). Одновременно возникает избыточное образование свободных радикалов кислорода, которые нарушают нормальную функцию клеточных и субклеточных мембран, в частности, транспорт калия и магния, что сопровождается ухудшением сократительной деятельности сердца и появлением аритмий. Кроме того, из-за повышенной проницаемости мембран лизосом увеличивается выход лизосомальных ферментов, повреждающих структуры клеток паренхиматозных органов.

Выделяют три степени тяжести D-гипервитаминоза.

Легкая степень (без токсикоза) проявляется анорексией (снижение или потеря аппетита), потливостью, раздражительностью, нарушением сна, задержкой в прибавках к массе тела у детей.

Средняя степень (умеренный токсикоз) проявляется отсутствием аппетита, периодически возникающей рвотой, снижением массы тела, в крови отмечается повышение концентрации кальция и фосфора, но снижение магния.

Тяжелая степень (с выраженным токсикозом) сопровождается неукротимой рвотой, значительной потерей массы тела, значитель-

ными сдвигами биохимических показателей, присоединением осложнений (пневмония, пиелонефрит, миокардит, панкреатит и пр.).

3.2.2. Всасывание и механизм действия

Более 30 лет пассивная диффузия считалась единственным механизмом всасывания витамина D, так как была найдена прямая зависимость между его концентрацией в просвете кишечника и нарастанием концентрации в плазме крови. Однако в настоящее время известно, что в транспорте витамина принимают участие переносчики SR-BI, CD36 и NPC1L1, экспрессируемые на апикальной мембране энтероцитов и также обеспечивающие, в частности, всасывание холестерина. Холекальциферол и эргокальциферол являются биологически неактивными и должны превращаться в биологически активные формы в печени и почках (рис. 26).

Обе формы витамина D попадают в кровообращение и переносятся в печень с помощью белка, связывающего витамин D (и в меньшей степени альбумина). Далее в купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP3A4) холекальциферол и эргокальциферол путем гидроксилирования превращаются в первый активный метаболит с образованием 25-гидроксивитамина D (производное витамина D₃ называется *кальцидиолом*, или *кальцифедиолом*). Показано, что в реакции гидроксилирования холекальциферола задействованы также изоферменты цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6. 25-Гидроксивитамин D является основной циркулирующей формой витамина D, а сумма концентраций 25-гидроксивитамина D₂ и 25-гидроксивитамина D₃ в сыворотке используется как показатель витаминного статуса.

25-Гидроксивитамин D транспортируется в почки с помощью витамин-D-связывающего белка (VDBR) – α -глобулина, который связан с сывороточным альбумином. Комплекс 25-гидроксивитамин D/VDBR взаимодействует с эндоцитозными рецепторами клеток проксимальных канальцев мегалином и кубилином, с помощью которых 25-гидроксивитамин D реабсорбируется из клубочкового филтратата. Почечный фермент 25-гидроксивитамин-D-1 α -гидроксилаза (также известный как CYP27B1) в конечном итоге катализирует второе гидроксилирование, которое превращает 25-гидроксивитамин D в 1 α ,25-дигидроксивитамин D (*кальцитриол*).

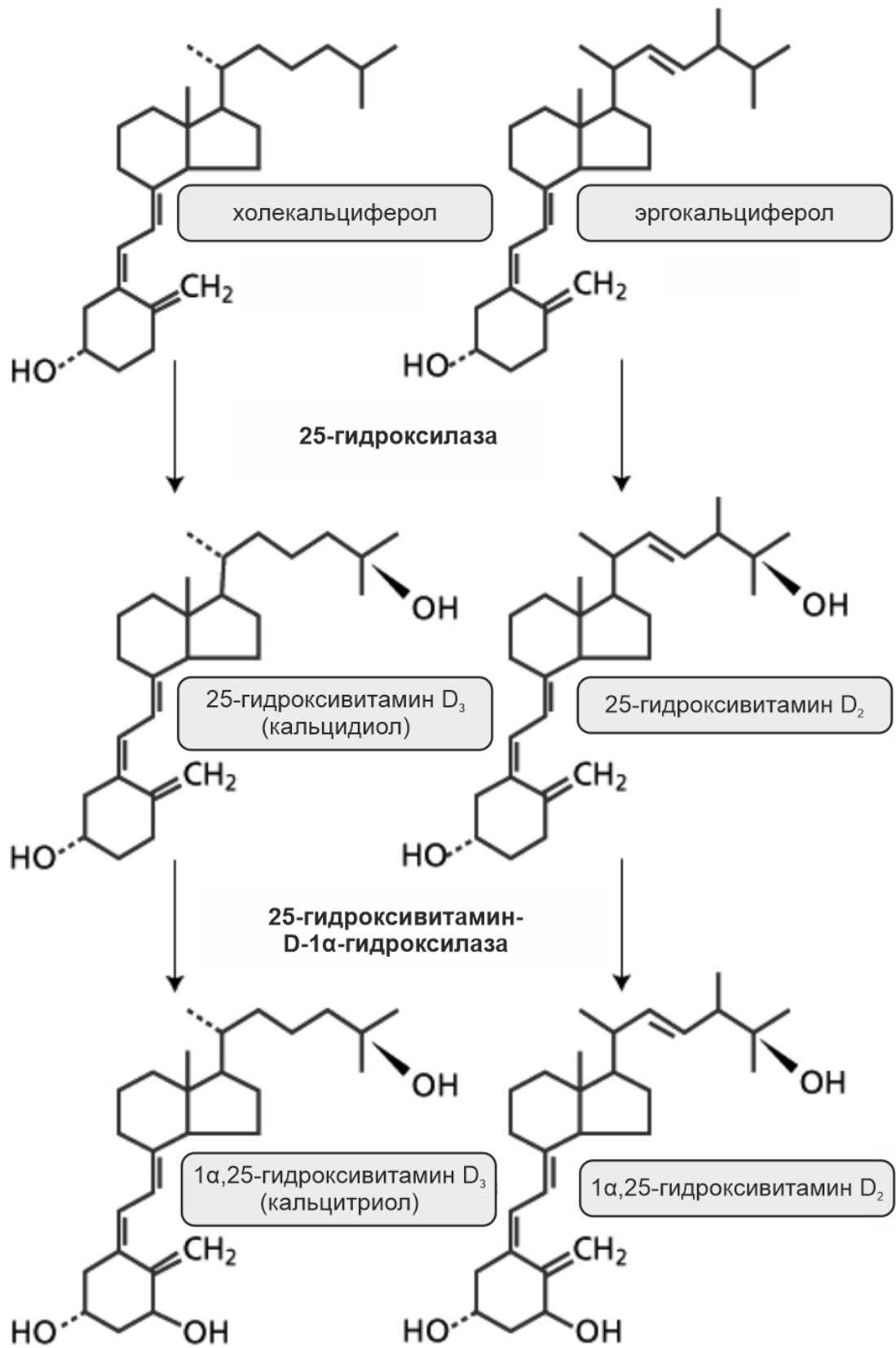


Рис. 26. Образование активных метаболитов витамина D

Производство $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D в почках регулируется несколькими факторами, включая сывороточный фосфор, кальций, паратиреоидный гормон, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) и сам $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин D. В то время как почки являются основным источником активности гидроксилазы, внепочечная продукция $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D также была показана в различных тканях, включая кожу, околощитовидную железу, толстую кишку, простату, а также клетки иммунной системы и костей. Большинство эффектов витамина D в организме связаны с активностью $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D.

Подавляющее большинство эффектов витамина D опосредованы ядерным фактором транскрипции, известным как рецептор витамина D (VDR). При входе в ядро клетки $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин D связывается с VDR и рекрутирует другой ядерный рецептор, известный как рецептор ретиноида X (RXR). В присутствии $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D комплекс VDR/RXR связывает небольшие последовательности ДНК, известные как элементы ответа витамина D (VDRE), и инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию специфических генов. Тысячи VDRE были идентифицированы по всему геному. Активация VDR с помощью $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D прямо или косвенно регулирует от 100 до 1250 генов.

Поддержание концентрации кальция в сыворотке крови в узком диапазоне жизненно важно для нормального функционирования нервной системы, а также для роста костей и поддержания их плотности. Витамин D необходим для эффективного использования кальция организмом. Паращитовидные железы определяют концентрацию кальция в сыворотке и секретируют паратиреоидный гормон (ПТГ), если концентрации кальция снижаются ниже нормы. Повышение уровня ПТГ стимулирует активность фермента 25-гидроксивитамин-D-1 α -гидроксилазы в почках, что приводит к увеличению продукции $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D. Активная форма витамина D, $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин D, высвобождается в кровообращение и транспортируется к тканям-мишеням. В клетках-мишенях $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин связывается и вызывает активацию VDR, что приводит к изменениям в экспрессии генов, которые нормализуют концентрацию сывороточного кальция путем увеличения всасывания кальция в кишечнике, увеличения реабсорбции кальция в почках, мо-

билизации кальция из костей, когда в рационе недостаточно кальция для поддержания его нормальной концентрации в сыворотке.

Регуляция гомеостаза кальция и фосфора тесно связаны, и ПТГ и $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамин D также могут контролировать уровень фосфора в сыворотке крови. В частности, $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамин D увеличивает всасывание фосфора в кишечнике, стимулируя экспрессию натрий-фосфатного котранспортера в тонкой кишке. Хотя ПТГ увеличивает экскрецию фосфора с мочой за счет уменьшения реабсорбции в почках, пока не ясно, может ли $1\alpha, 25$ -гидроксивитамин D непосредственно регулировать транспорт фосфора в почках. Фактор роста фибробластов FGF-23, секретируемый остеобластами, ограничивает выработку $1\alpha, 25$ -гидроксивитамина D путем ингибирования 25-гидроксивитамин-D- 1α -гидроксилазы.

$1\alpha, 25$ -Дигидроксивитамин D ингибирует пролиферацию и стимулирует дифференцировку клеток различных тканей посредством связывания с VDR.

Действуя через VDR, $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамин D является мощным модулятором иммунной системы. VDR экспрессируется большинством клеток иммунной системы, включая регуляторные T-клетки и антиген-презентирующие клетки, такие как дендритные клетки и макрофаги. При определенных обстоятельствах моноциты, макрофаги и T-клетки могут экспрессировать фермент 25-гидроксивитамин-D3- 1α -гидроксилазу и продуцировать $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамин D, который выступает в качестве локального регулятора иммунного ответа. Существуют данные о том, что активная форма витамина D может усиливать врожденный иммунитет, но ингибировать развитие аутоиммунитета. И наоборот, недостаток витамина D может нарушить целостность иммунной системы и привести к неадекватным иммунным реакциям.

VDR экспрессируется β -клетками поджелудочной железы, и результаты исследований на животных показывают, что $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамин D играет роль в секреции инсулина в условиях повышенной потребности в нём. Недостаточный уровень витамина D может оказывать неблагоприятное влияние на секрецию инсулина и толерантность к глюкозе при сахарном диабете 2 типа.

Исследования на мышах показывают, что $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамин D снижает экспрессию гена, кодирующего ренин, благодаря его взаимодействию с VDR. Поскольку неправильная акти-

вазия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может способствовать развитию гипертонии, достижение адекватного статуса витамина D может иметь важное значение для снижения риска артериальной гипертензии.

3.2.3. Лекарственные средства

Холекальциферол (холекальциферол) применяется внутрь (капли, таблетки, капсулы) для профилактики рахита и остеомалации у детей и взрослых, для профилактики заболеваний, связанных с недостаточностью (дефицитом) витамина D₃ у здоровых детей и взрослых с нарушением всасывания и без него, для поддерживающей терапии взрослых с остеопорозом, для профилактики рахита у доношенных и недоношенных новорожденных, для лечения больных с гипопаратиреозом.

Холекальциферол может применяться в составе комбинированных препаратов в сочетании с *карбонатом кальция* или *алендроновой кислотой* при остеопорозе. Карбонат кальция служит источником кальция. Алендроновая кислота действует как специфический ингибитор костной резорбции: понижает активность остеокластов, тормозит резорбцию костной ткани.

Эргокальциферол применяется внутрь (капли) для профилактики и лечения рахита и рахитоподобных заболеваний у детей при остеопатиях различного генеза, при D-гиповитаминозе у беременных женщин, у больных с ортопедической патологией (остеопорозе) или замедленной консолидацией переломов.

Альфакальцидол (1 α -гидроксивитамин D₃) применяется внутрь, быстро превращается в печени в активную форму (1 α ,25-гидроксивитамин D₃). Применяется в виде монопрепарата, а также в сочетании с *карбонатом кальция* при заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1 α ,25-гидроксивитамина D₃: остеопороз (в том числе постменопаузальный, сенильный, стероидный), остеодистрофия при хронической почечной недостаточности, гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз, витамин-D-резистентный рахит и остеомалация.

Кальцитриол применяется внутрь при почечной остеодистрофии при хронической почечной недостаточности (особенно у пациентов,

находящихся на диализе), а также при постменопаузальном остеопорозе.

3.3. Витамин Е

3.3.1. Общая характеристика

В 20-е гг. XX в. Г. Эванс сумел излечить бесплодие у содержащихся на синтетической диете крыс, добавляя им в корм листья салата. В 1922 г. Эванс и Бишоп установили, что при нормальной овуляции и зачати у беременных самок крыс происходила гибель плода при исключении из рациона жирорастворимого пищевого фактора, имеющегося в зеленых листьях и зародышах зерна. Дефицит этого вещества у самцов крыс вызывал изменение семенного эпителия. Активное соединение, способствующее развитию эмбриона, было выделено также из масел зародышей пшеницы и других семян. Оно получило название токоферол (от греч. tokos – потомство, phero – несу). В 1936 г. получены первые препараты витамина Е путем экстракции из масел ростков зерна. Синтез витамина Е осуществлен в 1938 г. Каррером.

Термин витамин Е описывает семейство из восьми жирорастворимых молекул с антиоксидантной активностью: четыре изоформы токоферола (α -, β -, γ - и δ -токоферол) и четыре изоформы токотриенола (α -, β -, γ - и δ -токотриенол). Токоферолы – прозрачные, светло-желтые, вязкие масла, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Медленно окисляются на воздухе, но разрушаются под действием УФ-лучей. Источниками витамина Е являются продукты растительного и животного происхождения (табл. 28).

Только одна форма, α -токоферол, отвечает требованиям человеческого витамина Е (рис. 27). В печени человека α -токоферол представляет собой форму витамина Е, связанную с белком-переносчиком α -токоферола (α -ТТР) и включена в липопротеины, которые транспортируют α -токоферол в крови для доставки во внепеченочные ткани. Эта преобладающая форма витамина Е, обнаруженная в крови и тканях, будет рассмотрена далее.

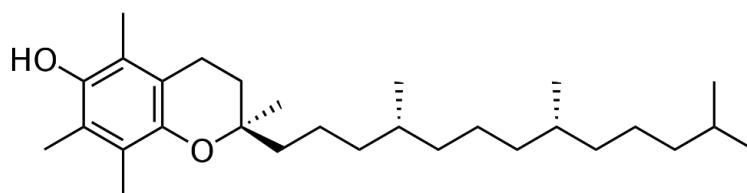


Рис. 27. Химическая структура α -токоферола

Источники витамина Е

Растительные	травы, богатые витамином Е: одуванчик, люцерна, льняное семя, крапива, овес, лист малины, плоды шиповника; растительные масла: подсолнечное, хлопковое, кукурузное и льняное; семена яблок, орехи (миндаль, арахис), турнепс, зеленые листовые овощи, злаковые, бобовые, овсянка, соя, пшеница и ее проростки
Животные	яичный желток, печень и молоко
Синтез в организме	отсутствует

В настоящее время количество витамина Е чаще измеряется в международных единицах (МЕ). 1 МЕ = 0,67 мг α -токоферола. Среднесуточная потребность в витамине Е варьирует в пределах 25-40 МЕ/сутки. Уточненная физиологическая потребность для взрослых – 22 МЕ/сутки. Физиологическая потребность для детей – 5-22 МЕ/сутки. Верхний допустимый уровень потребления 450 МЕ/сутки. Рекомендуемая суточная норма потребления витамина Е для населения России приведена в табл. 29.

Таблица 29

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина Е
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (МЕ)
Грудные дети	0-0,5	3
	0,5-1	4
Дети	1-3	6
	4-10	7
Лица мужского пола	старше 10	10
Лица женского пола	старше 10	8
В период беременности		10
В период лактации		12

Фактором, повышающим потребность организма человека в витамине Е, является повышенное потребление с пищей полиненасыщенных жирных кислот.

Недостаточность токоферола – весьма распространенное явление, особенно у людей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, а также подвергающихся воздействию химических ток-

синов. Глубокий гиповитаминоз встречается редко, преимущественно у недоношенных детей и проявляется гемолитической анемией.

При Е-витаминной недостаточности наблюдается частичное разрушение эритроцитов вследствие снижения в эритроцитах активности ферментов антиоксидантной защиты. Повышение проницаемости мембран всех клеток и субклеточных структур, накопление в них продуктов перекисного окисления липидов – главное проявление гиповитаминоза. Именно этим обстоятельством объясняется разнообразие симптомов недостаточности токоферола – от мышечной дистрофии и бесплодия до некроза печени и размягчения участков мозга, особенно мозжечка. В печени при авитаминозе Е описаны некрозы, жировая дистрофия и уменьшение содержания гликогена.

Дефицит витамина Е в организме человека сопровождается снижением содержания иммуноглобулинов. После его введения нормализуется численность Т- и В-лимфоцитов, восстанавливается функциональная активность Т-лимфоцитов.

Гиповитаминоз Е может развиваться после значительных физических перегрузок. При этом в мышцах резко снижается количество миозина, гликогена, калия, магния, фосфора и креатина. В таких случаях ведущими симптомами являются гипотония и слабость мышц. Дистрофия скелетных мышц считается наиболее универсальным проявлением авитаминоза Е. Мышечные волокна подвергаются распаду, а в разрушенных волокнах откладываются соли кальция и разрастается соединительная ткань.

У животных, лишенных витамина Е, обнаружены дегенеративные изменения в скелетных мышцах и мышцах сердца, повышение проницаемости и ломкости капилляров, перерождение эпителия семенных канальцев яичек. У эмбрионов возникают кровоизлияния и внутриутробная гибель.

С дефицитом витамина Е может проявляться склонность к выкидышам, эндокринными и неврологическими расстройствами, также характерна анемия, преждевременное старение и мышечные спазмы.

Витамин Е относительно нетоксичен. Обзор более 10 тысяч случаев дополнительного приема витамина Е в высоких дозах (от 200 до 3000 МЕ в день) в течение нескольких лет показал, что каких-либо побочных эффектов не было. При более высоких дозах может развиваться тошнота, метеоризм, диарея, может отмечаться подъем кровяного давления.

В настоящее время установлен «коридор безопасности» α -токоферола, его ширина составила 25-250 мг/кг массы тела в сутки или 37-370 МЕ/кг массы тела в сутки.

3.3.2. Всасывание и механизм действия

Витамин Е всасывается в тонком кишечнике путем пассивной диффузии, а также с помощью транспортеров SR-BI, CD36 и NPC1L1, экспрессируемых на апикальной мембране энтероцитов.

После поглощения, судьба витамина Е в энтероцитах была плохо описана. Будучи гидрофобным, витамин Е, вероятно, локализуется в мембранах органелл, цитозольных липидных каплях. По некоторым данным, витамин Е может накапливаться в микросомальных мембранах, т.е. в мембранах эндоплазматической сети, аппарата Гольджи, лизосом и пероксисом.

Большая часть витамина Е включается в хиломикроны в неизменном виде на уровне аппарата Гольджи перед тем как попасть в лимфу. В эксперименте на мышах было показано, что в дополнение к этому пути, зависящему от аполипопротеина-В (apoB), может существовать путь не-apoB. Этот путь без apoB включает АТФ-связывающий кассетный транспортер типа 1 подсемейства G, который обеспечивает секрецию витамина Е через интестинальные липопротеины высокой плотности.

Природный α -токоферол, продуцируемый растениями, имеет RRR-конфигурацию в 2, 4' и 8'-положении молекулы α -токоферола. Химически синтезированный полностью рацемический α -токоферол представляет собой смесь восьми стереоизомеров α -токоферола, которая возникла из трех хиральных атомов углерода в 2, 4' и 8'-положения: RRR-, RSR-, RRS-, RSS-, SRR-, SSR-, SRS- и SSS- α -токоферол. В то время как все стереоизомеры обладают одинаковой антиоксидантной активностью *in vitro*, только формы в R-конформации в положении 2 соответствуют витамину Е у человека.

Основная функция α -токоферола заключается в функции жирорастворимого антиоксиданта. Жиры, которые являются неотъемлемой частью всех клеточных мембран, уязвимы для повреждения вследствие перекисного окисления липидов свободными радикалами. α -Токоферол уникально подходит для перехвата гидроксильных радикалов и, таким образом, предотвращает цепную реакцию окисления

липидов. Когда молекула α -токоферола нейтрализует свободный радикал, он окисляется, и его антиоксидантная способность теряется. Другие антиоксиданты, такие как витамин С, способны регенерировать антиоксидантную способность α -токоферола (рис. 28).

Помимо поддержания целостности клеточных мембран, α -токоферол защищает жиры липопротеинов низкой плотности от окисления. Окисленные ЛПНП вовлечены в развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Другие функции α -токоферола, вероятно, также связаны с его антиоксидантной активностью. Например, α -токоферол может предотвращать нарушения физиологических свойств липидных бислойных мембран и может влиять на активность мембранных белков и ферментов. В исследованиях на клеточных культурах было обнаружено, что α -токоферол улучшает формирование адгезивного соединения (известного как иммунный синапс) между наивными Т-лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками, что в конечном итоге вызывает активацию и пролиферацию Т-клеток.

3.3.3. Лекарственные средства

Альфа-токоферола ацетат применяется внутрь (капсулы) при гиповитаминозе Е, в комплексной терапии при мышечных дистрофиях, дерматомиозите, атеросклерозе, миокардиодистрофиях, нарушениях менструального цикла, угрозе прерывания беременности, нарушениях функции половых желез у мужчин, дерматозах, псориазе.

Используется также в качестве антиоксидантного средства с целью профилактики последствий проживания в регионах с неблагоприятной экологической ситуацией.

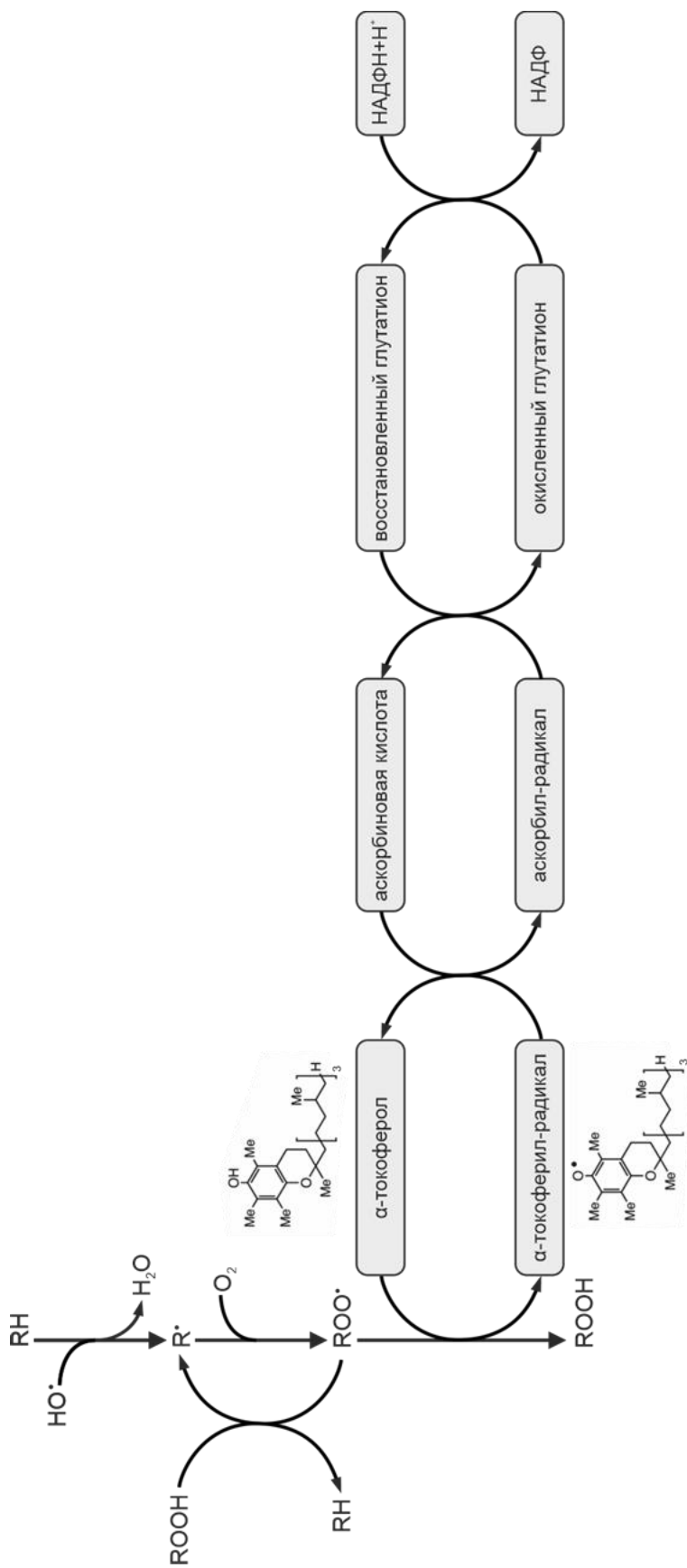


Рис. 28. Антирадикальные свойства α-токоферола

3.4. Витамин К

3.4.1. Общая характеристика

Датский учёный Хенрик Дам в 1929 г. поставил эксперимент, в котором цыплята получали пищу, не содержащую холестерин. Через несколько недель у цыплят развилась геморрагия, кровоизлияние затронуло подкожную клетчатку, мышцы и другие ткани. При этом добавление очищенного холестерина не устраняло патологических явлений. Оказалось, что целебным эффектом обладают зёрна злаков и другие растительные продукты. Наряду с холестерином из продуктов были выделены вещества, которые способствовали повышению свертывания крови. За этой группой витаминов закрепилось название витамин К, поскольку первое сообщение об этих соединениях было сделано в немецком журнале, где они назывались *Koagulationsvitamin* (витамины коагуляции). В 1939 г. в лаборатории швейцарского ученого Каррера впервые был выделен из люцерны витамин К, его назвали *филлохинон*. В том же году американские биохимики Бинклей и Дойзи получили из гниющей рыбной муки вещество с антигеморрагическим действием, но с иными свойствами, чем препарат, выделенный из люцерны. Это вещество получило название витамин К₂, в отличие от витамина из люцерны, названного витамином К₁. В 1943 г. Дам и Дойзи получили Нобелевскую премию за открытие и установление химической структуры витамина К.

Витамин К – групповое название ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, сходного строения и близкой функции в организме. Обычно они имеют метилированный нафтохиноновый фрагмент с переменной по числу звеньев алифатической боковой цепью в положении 3. Филлохинон (также именуемый витамином К₁) содержит 4 изопреноидных звена, одно из которых является ненасыщенным. Витамин К₂ включает ряд форм витамина К, которые в совокупности называют *менахинонами*. Большинство менахинонов синтезируются кишечной микробиотой человека и содержатся в сброженных продуктах питания и продуктах животного происхождения. Менахиноны различаются по длине от 1 до 14 повторов пятиуглеродных звеньев в боковой цепи молекул. Филлохинон и его аналоги отличаются от менахинонов наличием лишь одной двойной связи в изопреновом фрагменте около кольца (рис. 29).

Кроме природных витаминов К, в настоящее время известен ряд производных нафтохинона, обладающих антигеморрагическим действием, которые получены синтетическим путём. К их числу относятся следующие соединения: витамин К₃ (2-метил-1,4-нафтохинон, или *менадион*), витамин К₄ (2-метил-1,4-нафтогидрохинон), витамин К₅ (2-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон), витамин К₆ (2-метил-1,4-диаминонафтохинон), витамин К₇ (3-метил-4-амино-1-нафтогидрохинон).

Вещества группы витамина К не растворяются в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях, они разрушаются при нагревании в щелочной среде и при воздействии света.

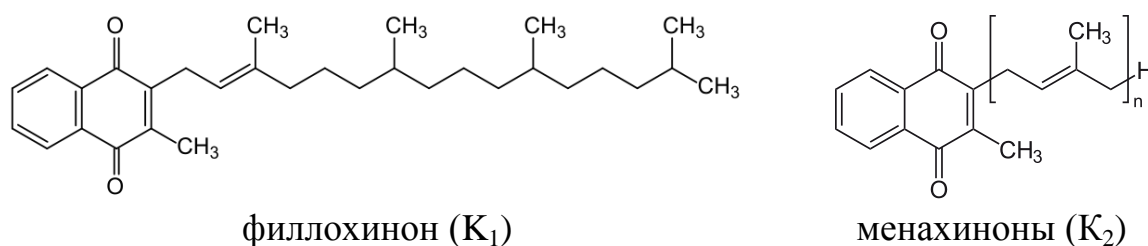


Рис. 29. Химическое строение филлохинона и менахинонов

В организм человека витамин К поступает в основном с пищей и частично образуется микрофлорой кишечника (табл. 29). Наиболее богаты витамином К₁ зеленые листовые овощи, которые дают от 50 до 800 мкг витамина К на 100 г пищи.

Таблица 29

Источники витамина К

Растительные	зеленые томаты, плоды шиповника, листья шпината, капуста (брюссельская и цветная), крапива, хвоя, овес, соя, рожь, пшеница; травы: люцерна, зеленый чай, ламинария, крапива, овес, пастушья сумка
Животные	печень и яйца
Синтез в организме	синтезируется микрофлорой кишечника

Среднесуточная потребность в витамине К варьирует в разных странах от 50 до 250 мкг/сутки, в России – от 70 до 140 мкг/сутки. Физиологическая потребность для взрослых – 120 мкг/сутки. Физиологическая потребность для детей – от 30 до 75 мкг/сутки.

Новорожденные дети, находящиеся на естественном вскармливании, рискуют приобрести дефицит витамина К, поскольку женское молоко содержит недостаточное количество витамина, а кишечная микрофлора новорожденных еще недостаточно зрелая, чтобы производить его в необходимых количествах.

Потребность в витамине К у новорожденных составляет в первые дни жизни 10-12 мкг (табл. 30). Современные смеси содержат около 4 мкг витамина К на 100 калорий, чего при нормальных обстоятельствах будет вполне достаточно для обеспечения потребностей организма.

Таблица 30

Рекомендуемая суточная норма потребления витамина К
в зависимости от возраста для населения России

Категория	Возраст (лет)	Норма потребления (мкг)
Грудные дети	0-0,5	5
	0,5-1	10
Дети	1-3	15
	4-6	20
	7-10	30
Лица мужского пола	11-14	45
	15-18	65
	19-24	70
	старше 24	80
Лица женского пола	11-14	45
	15-18	55
	19-24	60
	25 и старше	65
В период беременности		
В период лактации		

Признаком недостаточности витамина К является повышенная кровоточивость, особенно при травмах. У взрослого человека гиповитаминоз К встречается довольно редко, так как этот витамин имеется во многих пищевых продуктах, кроме того, он синтезируется микрофлорой кишечника. Проявления дефицита витамина К зависят от тяжести витаминной недостаточности и проявляются внутрикожными и подкожными кровоизлияниями, кровоточивостью десен, носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями.

У новорожденных недостаточность витамина К чаще всего протекает в виде геморрагической болезни, которая возникает из-за низкого содержания этого витамина в материнском молоке и недостаточно сформированной микрофлоры кишечника. Недостаточность витамина К проявляется кровотечениями изо рта, носа, пупка и мочевых путей. Появляются желудочно-кишечные кровотечения, кровавая рвота,

жидкий, дегтеобразный стул, внутрикожные и подкожные кровоизлияния.

В связи с участием витамина К в формировании костной ткани можно полагать, что недостаток витамина К играет существенную роль в развитии остеопороза, то есть в разрежении и истончении структуры костей.

Ранним признаком гиповитаминоза К является пониженное содержание протромбина в плазме крови (гипопротромбинемия). При снижении содержания протромбина до 35% наступает опасность кровоизлияния при травмах, при снижении содержания протромбина до 15-20 % могут развиваться тяжелые кровотечения.

Дефицит витамина К может развиваться при длительном внутривенном питании, при нарушениях образования и секреции желчи (инфекционные и токсические гепатиты, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, опухоли поджелудочной железы, дискинезия желчевыводящих путей), а также при длительном лечении антибиотиками или сульфаниламидными препаратами, которые угнетают микрофлору кишечника, синтезирующую витамин К.

Одной из главных причин гиповитаминоза является также прием антикоагулянтов непрямого действия (*варфарин, аценокумарол*). К дефициту витамина К приводит также химиотерапия раковых заболеваний, антибиотикотерапия, применение противосудорожных средств.

Причиной гипо- и авитаминоза К могут являться также заболевания, сопровождающиеся нарушением всасывания жиров кишечной стенкой (диарея, язвенный колит, дизентерия, болезни поджелудочной железы).

Прием кальция, превышающий норму (2:1 соотношения между кальцием и фосфором), угнетает синтез витамина К или снижает его усвояемость.

Прием больших доз витамина Е (порядка 2200 МЕ в день) может уменьшить усвоение витамина К из желудочно-кишечного тракта и повлиять на нормальное свертывание крови.

Даже при употреблении больших доз витамина К побочные эффекты возникают крайне редко. И все же не рекомендуется принимать более 500 мкг синтетического витамина К (природные витамины К₁ и К₂ нетоксичны даже в больших количествах). Введение больших доз синтетического витамина может вызвать отравление, проявляю-

щееся цианозом (синюшностью кожи и слизистых оболочек), рвотой, анемией, судорогами, расстройством дыхания, жировым перерождением печени (жировой гепатоз) и поражением почек.

3.4.2. Всасывание и механизм действия

В просвете кишечника филлохинон и менахинон, как и другие жирорастворимые витамины, включены в смешанные мицеллы, содержащие соли желчных кислот, продукты панкреатического липолиза и другие пищевые липиды. Смешанные мицеллы захватываются кишечными энтероцитами тонкой кишки и включаются в образующиеся хиломикроны, которые имеют апоА апоВ-48 на своей поверхности. Хиломикроны секретируются из кишечных ворсинок в лимфатические капилляры, которые соединяются с более крупными лимфатическими сосудами и попадают в кровоток через грудной проток. В кровотоке хиломикроны приобретают апоС и апоЕ из липопротеидов высокой плотности. Хиломикроны попадают в капиллярную сеть периферических тканей, где они теряют большую часть триглицеридов вследствие действия дипопротеинлипазы, в то же время теряя апоА и С. Результирующие ремнанты хиломикронов, которые возвращаются в кровообращение, меньше и имеют центральное витамин-К-содержащее липидное ядро с поверхностным апоВ-48 и апоЕ. Ремнанты быстро поглощаются печенью за счёт рецепторного связывания (через рецептор липопротеинов низкой плотности) эндотелия с апоЕ и последующего эндоцитоза, где окончательно деградируют, доставляя витамин К внутрь гепатоцитов.

Гораздо меньше известно об общих молекулярных механизмах того, как липопротеины доставляют липиды и жирорастворимые витамины к внепеченочным тканям, таким как кость, хотя в настоящее время существуют исследования, в которых конкретно рассматривается вопрос о том, как филлохинон доставляется в остеобласты. Важность этой области для витамина К основывается на знании того, что костный матрикс содержит несколько белков Gla, которые нуждаются в витамине К для своей функции. Как первичные остеобласты, так и остеобластоподобные клетки могут усваивать филлохинон из всех основных фракций липопротеинов.

Витамин К функционирует в качестве кофактора для фермента γ -глутамилкарбоксилазы (GGCX), который катализирует карбоксилирование аминокислоты глутаминовой кислоты в γ -карбоксиглутами-

новую кислоту. Витамин К-зависимое γ -карбоксилирование, которое происходит только в отношении определенных остатков глутаминовой кислоты в идентифицированных витамин К-зависимых белках, имеет решающее значение для их способности связывать ионы кальция.

Хотя витамин К является жирорастворимым витамином, организм накапливает очень небольшие количества, которые быстро истощаются без регулярного потребления с пищей. Возможно, из-за ограниченной способности накапливать и хранить витамин К, организм метаболизирует его через включение в цикл реакций, называемый циклом витамина К (рис. 30). Цикл витамина К позволяет многократно использовать небольшое количество витамина К для карбоксилирования протеинов, тем самым снижая потребность в его поступлении. Гидрохинон витамина К (восстановленная форма) окисляется до эпоксида витамина К (окисленная форма).

Реакция позволяет γ -глутамилкарбоксилазе селективно карбоксилировать остатки глутаминовой кислоты на витамин К-зависимых белках (посттрансляционная модификация). Рециркуляция эпоксида в гидрохинон осуществляется двумя реакциями, которые восстанавливают эпоксид витамина К до хинона и затем до гидрохинона. Кроме того, фермент витамин К-оксидоредуктаза катализирует восстановление эпоксида до хинона витамина К и может участвовать наряду с еще одной до сих пор не определенной редуктазой в производстве гидрохинона из хинона витамина К. Антикоагулянтное средство непрямого действия варфарин действует как антагонист витамина К, ингибируя активность витамин К-оксидоредуктазы и тем самым предотвращая рециркуляцию витамина К.

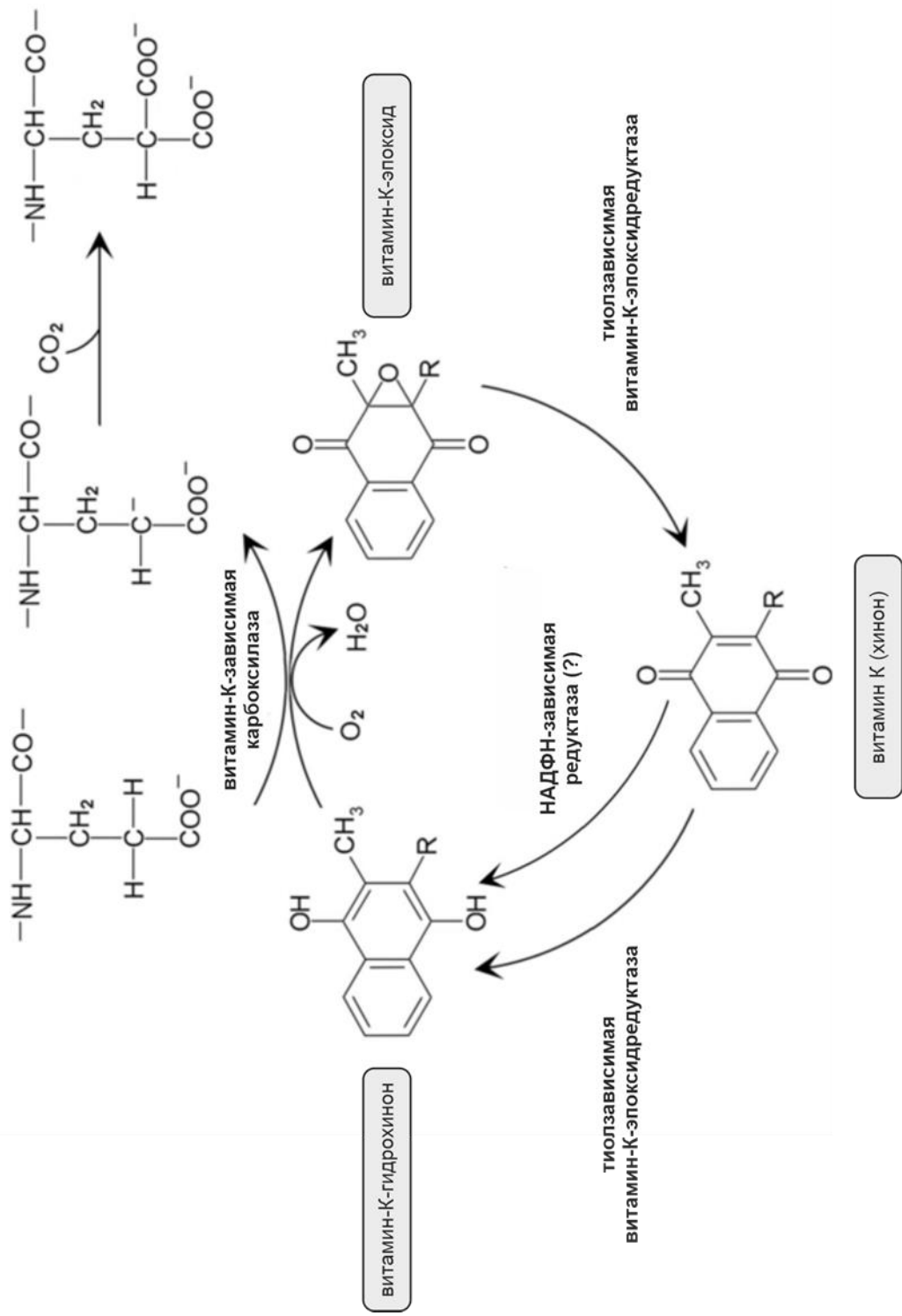


Рис. 30. Цикл витамина К

Способность связывать ионы кальция необходима для активации нескольких витамин К-зависимых факторов свертывания – белков в каскаде гемокоагуляции (свертывания). Каскад гемокоагуляции является серией биохимических реакций, каждая из которых зависит от предыдущей, при этом реализация каскада останавливает кровотечение из-за образования сгустка. Витамин К-зависимое γ -карбоксилирование специфических остатков глутаминовой кислоты в этих белках позволяет им связывать кальций. Факторы II (протромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэр) составляют ядро коагуляционного каскада (рис. 31). Существуют контрольные механизмы для каскада коагуляции, поскольку неконтролируемое свертывание может быть столь же опасным для жизни, как и неконтролируемое кровотечение. Витамин К-зависимые факторы свертывания синтезируются в печени. Следовательно, тяжелые заболевания печени приводят к снижению уровня витаминов К-зависимых факторов свертывания крови и увеличению риска неконтролируемого кровотечения (кровозлияния).

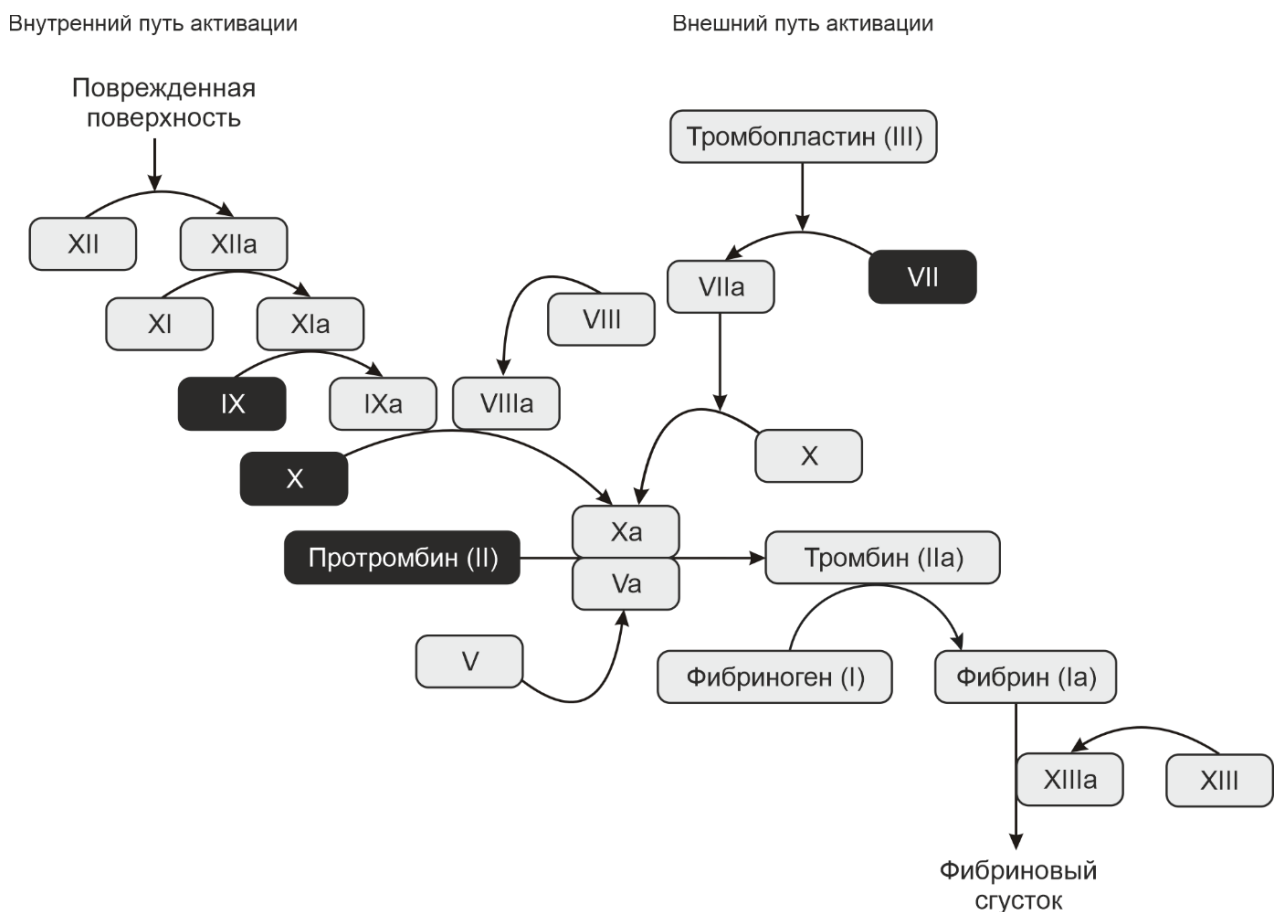


Рис. 31. Каскад гемокоагуляции (свертывания крови)

Некоторые лица подвергаются повышенному риску образования сгустков, которые могут блокировать кровоток в артериях сердца, мозга или легких, что приводит к инфаркту миокарда (инфаркту), инсульту или эмболии легочной артерии соответственно. При этом ненормальное свертывание не связано с чрезмерным потреблением витамина К.

Витамин К-зависимое γ -карбоксилирование необходимо для функционирования некоторых белков, влияющих на костную ткань, включая остеокальцин, протеин S (антикоагулянтный фактор), матриксный Gla-протеин (MGP), Gla-богатый протеин (GRP) и перистин (ранее назывался остеобласт-специфический фактором-2).

Остеокальцин (также известный как белок Gla в костях) синтезируется остеобластами (костеобразующими клетками). Активность этого белка регулируется активной формой витамина D – $1\alpha,25$ -дигидроксивитамином D (кальцитриолом). Способность остеокальцина связывать ионы кальция требует витаминК-зависимого γ -карбоксилирования трех остатков глутаминовой кислоты. Хотя его функция в минерализации костей полностью не изучена, остеокальцин необходим для роста и созревания кристаллов гидроксиапатита кальция.

Протеин S, по-видимому, играет роль в разрушении кости, опосредованной остеокластами. Лица с наследственным дефицитом протеина S страдают от осложнений, связанных с повышенной свертываемостью крови, а также с остеонекрозом. Протеин S может связывать и активировать рецепторы семейства TAM, которые участвуют в фагоцитозе. Мутации в рецепторах TAM могут привести к ухудшению зрения, нарушению сперматогенеза, аутоиммунным нарушениям и нарушениям в работе тромбоцитов.

MGP экспрессируется во многих тканях и действует как местный ингибитор сосудистой кальцификации, причем ингибиторная активность зависит от посттрансляционной модификации MGP, включающей карбоксилирование остатков Gla и фосфорилирование серина. Первый из этих процессов является витамин К-зависимым. Карбоксилированная и фосфорилированная форма MGP функционально активна и способна предотвратить эктопическую кальцификацию и апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в то время как декарбоксилированный и дефосфорилированный MGP функционально не активен. Было показано, что концентрация общего циркулиру-

ющего MGP ассоциирована с факторами риска ишемической болезни сердца, повышенный уровень дефосфорилированного MGP был обнаружен у пациентов с атеросклерозом, а недокарбоксилированного MGP – у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем оба коррелировали со степенью васкулярной кальцификации.

Полностью гамма-карбоксилированный GRP включает 15 остатков карбоксиглутамата (Gla). Такая высокая плотность остатков Gla в GRP, его уникальная способность связывать кальций и высокие распространенность/содержание в тканях млекопитающих позволяют предположить критичную функцию GRP как глобального модулятора обмена кальция. Исследования *in vitro* показали, что GRP накапливается в местах патологической аккумуляции кальция; этот белок способен напрямую связывать кристаллы фосфата кальция и действовать как негативный регулятор остеогенной дифференцировки и ингибитор сосудистой и суставной кальцификации.

Витамин-К-зависимый блокирующий рост специфический белок-6 (Gas6) до сих пор недостаточно изучен, но его функции связаны с регуляцией клеточного роста, миграцией и пролиферацией, выживаемостью клетки, апоптозом, узнаванием умирающей клетки, фагоцитозом, клеточной адгезией, миелинизацией нервного волокна. Итогом взаимодействия Gla-компонета Gas6 и производных кумарина может быть прогрессирование широкого спектра патологий, включая онкологические, сердечно-сосудистые, неврологические заболевания, аутоиммунные процессы, а также хроническая болезнь почек. Gas6 играет важную роль в атерогенезе. Так, он индуцирует хемотаксис гладкомышечных клеток сосудов и вместе с Ax1-рецептором опосредует прогрессирование атеросклеротических повреждений. Он также может играть важную роль в развитии и старении нервной системы. Кроме того, Gas6, по-видимому, регулирует передачу сигналов тромбоцитов и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

3.4.3. Лекарственные средства

Менадиона натрия бисульфит полициклический ароматический кетон, основой которого является 1,4-нафтохинон (рис. 32). Менадиона натрия бисульфит является синтетическим водорастворимым аналогом витамина К.

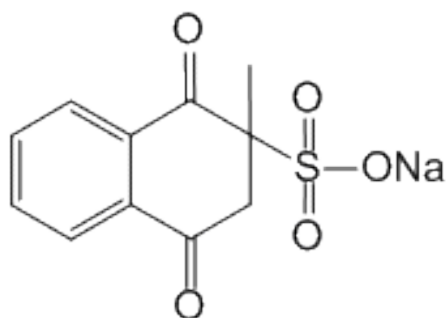


Рис. 32. Химическое строение менадиона натрия бисульфита

Является провитамином К. Иногда менадион называют витамином К₃, хотя производные нафтохинона без боковой цепи в 3-м положении не могут проявлять все функции витаминов группы К. Менадион является предшественником витамина К₂, поэтому корректнее называть его провитамином. Превращение в витамин К₂ наиболее интенсивно идет в миокарде, скелетных мышцах, несколько слабее – в почках.

Применяется внутрь, внутримышечно при геморрагическом синдроме, связанном с гипотромбинемией, гиповитаминозе К, кровотечениях после ранений, травм и хирургических вмешательств, геморрагической болезни новорожденных, в составе комплексной терапии дисфункциональных маточных кровотечений, меноррагий, для профилактики паренхиматозных кровотечений при хирургических вмешательствах, при передозировке препаратов-антагонистов витамина К (*варфарин, аценокумарол*).

Варфарин – антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина (рис. 33). Является конкурентным антагонистом витамина К. Подавляет синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и антикоагулянтных протеинов С и S в печени, снижает их концентрацию в плазме и замедляет процесс свертывания крови. Действие реализуется путем ингибирования активности витамин К-оксидоредуктазы (рис. 30). Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5-7-й день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течении 4–5 дней.

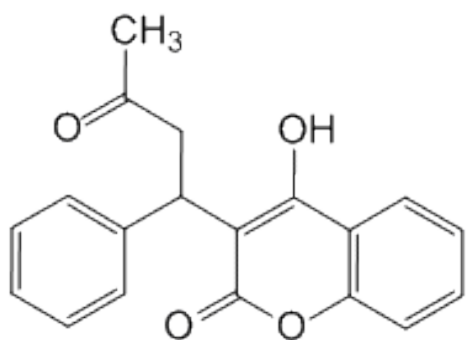


Рис. 33. Химическое строение варфарина

Применяется внутрь для лечения и профилактики тромбозов и эмболии кровеносных сосудов (острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии, проходящие ишемические атаки и инсульты, вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда, профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца, профилактика послеоперационных тромбозов).

Аценокумарол – антикоагулянт непрямого действия, производное кумарина. Как и варфарин, ингибирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) за счет ингибирования активности витамин К-оксидоредуктазы и тем самым препятствует гемокоагуляции. Однако эффект наступает быстрее, а период полувыведения значительно меньше (табл. 31).

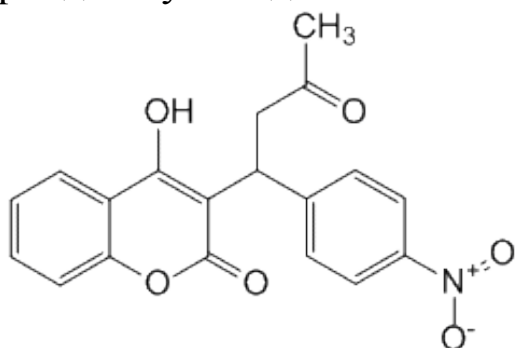


Рис. 34. Химическое строение аценокумарола

Применяется внутрь для профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда, мерцательной аритмии и других заболеваниях, для предупреждения тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 31

Сравнительная характеристика варфарина и аценокумарола

Антикоагулянт	Период полувыведения, сут.	Время наступления эффекта, сутки	Суточная доза, мг/сут	
			начальная	поддерживающая
Варфарин	30-80 (в среднем 42)	3-5	10-30	2,5-10
Аценокумарол	9-10	2	8-16	1-8

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рассмотрении витаминов особое внимание было уделено механизмам их действия. Совокупность эффектов витаминов является необходимым условием для нормального протекания физиологических процессов у человека, включая энергетический обмен, пролиферацию и созревание клеток, гуморальный и клеточный иммунитет. В последнее время лабораторные исследования уровня витаминов в организме человека становятся все более популярными и начинают входить в рутинную клиническую практику.

Важность этих веществ подчеркивается наличием в гражданском обороте лекарственных средств, являющихся витаминами, их аналогами или антагонистами, применяемыми при большом количестве заболеваний. Следует отметить, что в связи с многообразием эффектов этих средств знания о них являются полезными для врачей любой специальности, а также провизоров.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К ВОДОРАСТВОРИМЫМ ВИТАМИНАМ ОТНОСЯТСЯ
 - а) тиамин
 - б) ретинол
 - в) эргокальциферол
 - г) цианокобаламин
 - д) филлохинон

2. К ЖИРОРАСТВОРИМЫМ ВИТАМИНАМ ОТНОСЯТСЯ
 - а) ретинол
 - б) фолиевая кислота
 - в) холекальциферол
 - г) рибофлавин
 - д) аскорбиновая кислота

3. К ОСНОВНЫМ ПРИЧИНАМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ОТНОСЯТСЯ
 - а) заболевания желудочно-кишечного тракта
 - б) алиментарное ожирение
 - в) избыток ультрафиолетового облучения
 - г) несбалансированное питание
 - д) прием антагонистов витаминов

4. ГИПОВИТАМИНОЗ, ВОЗНИКШИЙ У ЧЕЛОВЕКА В РЕЗУЛЬТАТЕ ГЕМОДИАЛИЗА, ОТНОСИТСЯ К
 - а) первичным
 - б) вторичным
 - в) ятрогенным

5. ГИПОВИТАМИНОЗ, ВОЗНИКАЮЩИЙ У ЧЕЛОВЕКА В РЕЗУЛЬТАТЕ СОБЛЮЖДЕНИЯ СТРОГОЙ ВЕГЕТАРИАНСКОЙ ДИЕТЫ, ОТНОСИТСЯ К
 - а) первичным
 - б) вторичным
 - в) ятрогенным

6. КЛИНИЧЕСКИ ВЫРАЖЕННЫЙ ГИПЕРВИТАМИНОЗ ХАРАКТЕРЕН ПРИ ПРИЕМЕ БОЛЬШИХ ДОЗ ПРЕПАРАТОВ
- а) витамина А
 - б) витамина Е
 - в) витамина К₁
 - г) витамина К₂
 - д) витамина D₂
 - е) витамина D₃
7. БОЛЕЗНЬ БЕРИ-БЕРИ (СОННАЯ БОЛЕЗНЬ) РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- а) витамина В₁
 - б) витамина В₉
 - в) витамина В₁₂
 - г) витамина D
 - д) витамина РР
 - е) витамина С
 - ж) витамина А
8. МАКРОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- а) витамина В₁
 - б) витамина В₉
 - в) витамина В₁₂
 - г) витамина D
 - д) витамина РР
 - е) витамина С
 - ж) витамина А
9. ЦИНГА РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- а) витамина В₁
 - б) витамина В₉
 - в) витамина В₁₂
 - г) витамина D
 - д) витамина РР
 - е) витамина С
 - ж) витамина А

10. ПЕЛЛАГРА РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- а) витамина В₁
- б) витамина В₉
- в) витамина В₁₂
- г) витамина D
- д) витамина РР
- е) витамина С
- ж) витамина А

11. ГЕМЕРАЛОПИЯ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- а) витамина В₁
- б) витамина В₉
- в) витамина В₁₂
- г) витамина D
- д) витамина РР
- е) витамина С
- ж) витамина А

12. РАХИТ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- а) витамина В₁
- б) витамина В₉
- в) витамина В₁₂
- г) витамина D
- д) витамина РР
- е) витамина С
- ж) витамина А

13. АКТИВНОЙ ФОРМОЙ ТИАМИНА, ИМЕЮЩЕЙ СПЕЦИФИЧЕСКУЮ НЕЙРОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ, ЯВЛЯЕТСЯ

- а) тиамин
- б) тиаминмонофосфат
- в) тиаминдифосфат
- г) тиаминтрифосфат

14. ТИАМИН (ВИТАМИН В₁) УЧАСТВУЕТ В

- а) активации факторов гемокоагуляции
- б) метилировании остатков нуклеиновых кислот
- в) процессах образования энергии (АТФ)

- г) синтезе нейротрансмиттеров и миелина
- д) образовании тимидина из уридина

15. СПОСОБНОСТЬЮ НАКАПЛИВАТЬСЯ В НЕРВНОЙ ТКАНИ ОБЛАДАЕТ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО –

- а) тиамин
- б) сульбутиамин
- в) бенфотиамин
- г) кокарбоксилаза

16. ДЛЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСТЕНИЕЙ ПРИМЕНЯЕТСЯ

- а) тиамин
- б) сульбутиамин
- в) бенфотиамин
- г) кокарбоксилаза

17. ГОТОВОЙ ФОРМОЙ КОФЕРМЕНТА ТИАМИНДИФОСФАТОМ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) тиамин
- б) сульбутиамин
- в) бенфотиамин
- г) кокарбоксилаза

18. В основном образование коферментных форм рибофлавина происходит в клетках

- а) печени
- б) почек
- в) легких
- г) селезенки
- д) головного мозга

19. ФЛАВИНМОНОНУКЛЕОТИД И ФЛАВИНАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД ЯВЛЯЮТСЯ АКТИВНЫМИ КОФЕРМЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ВИТАМИНА

- а) В₁
- б) В₂
- в) С

- г) РР
- д) А

20. ПРИ УЧАСТИИ ФЛАВИНАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА ПРОИСХОДИТ

- а) посттрансляционная модификация (активация) факторов свертывания крови
- б) восстановление 5,10-метилтетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата
- в) окислительное декарбоксилирование пирувата
- г) превращение пиридоксина в пиридоксальфосфат
- д) метилирование гистоновых белков

21. НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД И НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДФОСФАТ ЯВЛЯЮТСЯ АКТИВНЫМИ КОФЕРМЕНТНЫМИ ФОРМАМИ ВИТАМИНА

- а) В₁
- б) В₂
- в) С
- г) РР
- д) А

22. ПЕРЕХОДУ ТРАНС-ФОРМЫ РЕТИНОЛА В ЦИС-ФОРМУ, ИСПОЛЬЗУЕМУЮ В СИНТЕЗЕ РОДОПСИНА, СПОСОБСТВУЕТ

- а) цианокобаламин
- б) токоферол
- в) никотиновая кислота
- г) филлохинон
- д) пантотеновая кислота

23. НОРМАЛИЗУЕТ ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ И ОБЛАДАЕТ СОСУДОРАСШИРЯЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

- а) цианокобаламин
- б) токоферол
- в) никотиновая кислота
- г) филлохинон
- д) пантотеновая кислота

24. ОСТАТОК ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ ВХОДИТ В СОСТАВ

- а) олигонуклеотидов
- б) кофермента А
- в) фосфолипидов
- г) гема
- д) внутреннего фактора Касла

25. ДЕКСПАНТЕНОЛ

- а) является изомером пантотеновой кислоты
- б) является спиртовым аналогом пантотеновой кислоты
- в) применяется внутрь для лечения больных с нарушениями центральной нервной системы
- г) применяется местно при поражениях кожи и роговицы
- д) применяется местно при острых и хронических вагинитах

26. АКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ВИТАМИНА В6 ЯВЛЯЮТСЯ

- а) пиридоксин
- б) пиридоксаль
- в) пиридоксамин
- г) пиридоксин-5'-фосфат
- д) пиридоксаль-5'-фосфат
- е) пиридоксамин-5'-фосфат

27. ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ СРЕДСТВ ПРИМЕНЯЕТСЯ

- а) пиридоксин
- б) рибофлавин
- в) цианокобаламин
- г) декспантенол
- д) кокарбоксилаза

28. НАИБОЛЕЕ АКТИВНОЙ ФОРМОЙ ВИТАМИНА В₉ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) дигидрофолиевая кислота
- б) 5-метилтетрагидрофолиевая кислота
- в) 5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота
- г) тетрагидрофолиевая кислота
- д) фолиевая кислота

29. КОФАКТОРОМ ДЛЯ ПЕРЕНОСА ОДНОУГЛЕРОДНЫХ ЗВЕНЬЕВ ОТ МОЛЕКУЛ-ДОНОРОВ, ТАКИХ КАК СЕРИН, К ПОСРЕДНИКАМ В БИОСИНТЕЗЕ РЯДА СОЕДИНЕНИЙ, ЯВЛЯЕТСЯ АКТИВНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА

- а) В₅
- б) В₉
- в) К
- г) РР
- д) Е

30. В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ С ФТОРУРАЦИЛОМ ПРИМЕНЯЕТСЯ

- а) фолиевая кислота
- б) фолиниевая кислота
- в) никотинамид
- г) бенфотиамин
- д) цианокобаламин

31. АНТАГОНИСТОМ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) метотрексат
- б) аценокумарол
- в) фторурацил
- г) цианокобаламин
- д) рибофлавин

32. ФУНИКУЛЯРНЫЙ МИЕЛОЗ ЧАСТО СОПРОВОЖДАЕТ АНЕМИЮ

- а) фолиеводефицитную
- б) В₁₂-дефицитную
- в) железodefицитную

33. КОФЕРМЕНТОМ МЕТИОНИНСИНТАЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) метилкобаламин
- б) 5-дезоксиаденозилкобаламин
- в) тетрагидрофолиевая кислота
- г) тиаминтрифосфат
- д) аскорбиновая кислота

34. КОФЕРМЕНТОМ L-МЕТИЛМАЛОНИЛ-КОА-МУТАЗЫ – ФЕРМЕНТА, КОТОРЫЙ КАТАЛИЗИРУЕТ ПРЕВРАЩЕНИЕ L-МЕТИЛМАЛОНИЛ-КОФЕРМЕНТА А В СУКЦИНИЛ-КОФЕРМЕНТ А ЯВЛЯЕТСЯ

- а) метилкобаламин
- б) 5-дезоксиаденозилкобаламин
- в) тетрагидрофолиевая кислота
- г) тиаминтрифосфат
- д) аскорбиновая кислота

35. АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

- а) является водорастворимым антиоксидантом
- б) является коферментом ряда монооксигеназ и диоксигеназ
- в) улучшает текучесть фосфолипидного бислоя цитоплазматических мембран за счет встраивания в них
- г) накапливается в организме при длительном применении в высоких дозах
- д) уменьшает вязкость крови

36. В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАНИЕ

- а) цианокобаламин
- б) фолиевую кислоту
- в) биотин
- г) аскорбиновую кислоту
- д) токоферол

37. ДЛЯ АКТИВНОСТИ АЦЕТИЛ-КОА-КАРБОКСИЛАЗ ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ, ПИРУВАТ-КОА-КАРБОКСИЛАЗЫ, ПРОПИОНИЛ-КОА-КАРБОКСИЛАЗЫ И МЕТИЛКРОТОНИЛ-КОА-КАРБОКСИЛАЗЫ НЕОБХОДИМ ВИТАМИН

- а) В₁
- б) В₁₂
- в) Н
- г) К₁
- д) К₂

38. В ФОТОХИМИЧЕСКОМ АКТЕ ЗРЕНИЯ УЧАСТВУЕТ

- а) альфа-токоферол
- б) филлохинон
- в) транс-ретинол
- г) эргокальциферол
- д) холекальциферол

39. СВОЙСТВА ГОРМОНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ, ВЫПОЛНЯЮТ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ ВИТАМИНА А

- а) транс-ретиноевая кислота
- б) 9-цис-ретиноевая кислота
- в) транс-ретинол;
- г) 11-цис-ретинол
- д) 11-транс-ретиноль

40. ПОСРЕДСТВОМ РЕЦЕПТОРА РЕТИНОИДА RXR РЕАЛИЗУЕТСЯ ДЕЙСТВИЕ

- а) витамина А
- б) витамина С
- в) витамина В₁₂
- г) витамина D
- д) витамина К₁

41. СИНТЕТИЧЕСКИМ АРОМАТИЧЕСКИМ АНАЛОГОМ РЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) бетакаротен
- б) ацитретин
- в) третиноин
- г) изотретиноин

42. С ЦЕЛЬЮ ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ ПРИ ОСТРОМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ У РАНЕЕ НЕЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫХ К СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ) ПРИМЕНЯЕТСЯ

- а) бетакаротен
- б) ацитретин
- в) третиноин
- г) изотретиноин
- д) ретинол

43. ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИМЕНЯЮТСЯ
- а) бетакаротен
 - б) ацитретин
 - в) третиноин
 - г) изотретиноин
 - д) ретинол
44. ОБРАЗОВАНИЕ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ВИТАМИНА D – 1А,25-ДИГИДРОКСИВИТАМИНА D – ПРОИСХОДИТ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В
- а) почках
 - б) печени
 - в) легких
 - г) сердце
 - д) головном мозге
45. ВИТАМИН D
- а) повышает всасывание кальция в кишечнике
 - б) снижает всасывание кальция в кишечнике
 - в) повышает реабсорбцию кальция в почках
 - г) снижает реабсорбцию кальция в почках
 - д) мобилизует кальций из костей
 - е) способствует кальцификации костей
46. ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ ЭНДОГЕННОМ СИНТЕЗЕ 1А,25-ГИДРОКСИВИТАМИНА D₃ ПРИМЕНЯЕТСЯ
- а) колекальциферол
 - б) эргокальциферол
 - в) альфакальцидол
 - г) кальцитриол
47. В КАЧЕСТВЕ ЖИРОРАСТВОРИМОГО АНТИОКСИДАНТА ПРИМЕНЯЕТСЯ
- а) аскорбиновая кислота
 - б) пантотеновая кислота
 - в) бенфотиамин
 - г) альфа-токоферола ацетат
 - д) ретинол

48. ВИТАМИН К НЕОБХОДИМ ДЛЯ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЙ МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

- а) I
- б) II
- в) V
- г) VII
- д) IX
- е) X

49. АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К И НЕПРЯМЫМИ АНТИ-КОАГУЛЯНТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- а) варфарин
- б) гепарин
- в) аценокумарол
- г) метотрексат
- д) менадиона натрия бисульфит

50. АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К ПРИМЕНЯЮТСЯ

- а) для профилактики тромбозов
- б) при витамин-К-гиповитаминозе
- в) для вторичной профилактики инфаркта миокарда
- г) при остром нарушении мозгового кровообращения по геморрагическому типу
- д) при злокачественных новообразованиях печени

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

№ задания	Ответ	№ задания	Ответ
1	а, г	26	д, е
2	а, в	27	а
3	а, г, д	28	б
4	в	29	б
5	а	30	б
6	а, д, е	31	а
7	а	32	б
8	б, в	33	а
9	е	34	б
10	д	35	а, б
11	ж	36	в
12	г	37	в
13	г	38	в
14	в, г	39	а, б, г
15	б	40	а, г
16	б	41	в
17	г	42	в
18	а, б	43	а, б, г, д
19	б	44	а
20	б, в, г	45	а, в, д
21	г	46	в, г
22	в	47	г
23	в	48	б, г, д, е
24	б	49	а, в
25	б, г, д	50	а, в

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Венгеровский А. И., Фармакология : учебник / А. И. Венгеровский. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
2. Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник / Р. Н. Аляутдин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 316 с.
3. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
4. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 754 с.

Дополнительная литература

1. Венгеровский, А. И. Фармакология. Курс лекций : учебное пособие / А. И. Венгеровский. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 732 с.
2. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология : национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.
3. Мирошниченко, А. Г. Базисные лекарственные средства : учеб. пособие/ А. Г. Мирошниченко, Я. С. Булгакова ; под ред. В. М. Брюханова. – Изд. 3-е, испр. и доп. – Барнаул : ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, 2013 – 394 с.

Учебное издание

Александр Геннадьевич Мирошниченко
Александр Анатольевич Крянга

**ФАРМАКОЛОГИЯ ВИТАМИНОВ,
ИХ АНАЛОГОВ И АНТАГОНИСТОВ**

Учебное пособие

Редактор Е.М. Харитонова
Технический редактор О.В. Коломийцева
Обложка А.Г. Мирошниченко

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
Тел. 8(382-2) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 10.07.2020 г.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист 7,1. Авт. лист. 4,2
Тираж 100 экз. Заказ № 23

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru