

## РАЗДЕЛ III. ОБЗОРЫ

УДК 577.161.2+577.16.03

### МЕЖВИТАМИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПОЛИВИТАМИННЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

<sup>1</sup>Мойсеёнок Е. А., <sup>1</sup>Якубова Л. В., <sup>1</sup>Морголь А. С.,

<sup>2</sup>Мойсеёнок А. Г., <sup>1</sup>Лемеш А. В.

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», г. Гродно, Республика Беларусь

### INTERVITAMINAL INTERACTIONS IN APPLICATION OF POLYVITAMIN COMPLEXES FOR PREVENTION OF VITAMIN D DEFICIENCY

<sup>1</sup>Moiseenok E. A., <sup>1</sup>Yakubova L. V., <sup>1</sup>Morgol' A. S.,

<sup>2</sup>Moiseenok A. G., <sup>1</sup>Lemesh A. V.

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of NAS of Belarus, Grodno, Belarus

**Реферат.** Обзор литературных данных по проблеме оптимизации предупреждения и коррекции D-витаминной недостаточности с учетом межвитаминных взаимосвязей и целесообразности применения кальциферолов в структуре поливитаминопрофилактики. Рассмотрены эффекты недостаточностей витаминов на метаболизм гормональной формы витамина D, ее гормональные функции и функциональные взаимосвязи витамина D. Обращается внимание на необходимость разработки функциональных витаминно-минеральных комплексов и расширение фортификации пищевых продуктов с учетом плеiotропных свойств витамина D для профилактической медицины.

**Ключевые слова:** витамин D, недостаточность, концепция «Витамин D<sub>3</sub>+12 витаминов», поливитаминный комплекс.

**Abstract.** A literature review focused on vitamin D deficiency, its prevention and correction with respect to relationships between vitamins and rationale of calciferol use as a part of multivitamin complexes to provide prevention and therapy. The effect of certain vitamin deficiencies on metabolism of vitamin D hormonal form, its hormonal properties and functional interactions is observed. The attention is paid to the importance of the development of bioactive vitamin/mineral combinations and increase in food fortification or supplementation considering pleiotropic properties of vitamin D in preventive medicine.

**Key words:** vitamin D, deficiency, “Vitamin D<sub>3</sub>+12 vitamins” concept, multivitamin complex.

**Цель исследования:** изложить результаты современных исследований о межвитаминных взаимодействиях при применении поливитаминных комплексов для профилактики недостаточности витамина D.

**Материал и методы исследования.** Применен теоретико-методологический анализ исследуемой проблемы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Применение поливитаминных комплексов обосновывается наличием полигиповитаминозных состояний или возможностью их возникновения у разных категорий населения. Не менее важным аргументом формирования рецептуры поливитаминных (далее – ПВ) или витаминно-минеральных комплексов (далее – ВМК) является функциональная взаимосвязь, технологическая совместимость и соответствие рекомендуемым нормам потребления витаминов для различного возраста, пола, социальных групп и физической активности. При этом особое внимание уделяется взаимоотношению витаминных и микроэлементных факторов, поскольку в их усвоении, биотрансформации и реализации биологической активности важное место принадлежит межвитаминным взаимодействиям [12]. По мере развития витаминологических знаний, выяснения биохимических и физиологических функций витаминов и их метаболитов (коферментов) формировались приоритетные

направления в экспериментальной и клинической витаминологии, позволяющие обосновать и внедрить новые технологии профилактической медицины и оказывающие существенное влияние на предупреждение и коррекцию важнейших неинфекционных заболеваний человека.

Своеобразными вехами витаминологических достижений конца XX века могут быть: выяснение природы антиоксидантной, неферментативной защиты организма (токоферолы, каротиноиды, аскорбиновая кислота) [4, 15], природы возникновения врожденных пороков развития плода при дефиците фолиевой кислоты [4, 15], функциональной взаимосвязи фолата и кобаламинов в возникновении синдрома гипергомоцистеинемии [15, 16], выявление генетически детерминированных патологических состояний, в основе которых лежит нарушение метаболизма витаминов, таких как полиморфизм тетрагидрофолатредуктазы [16] или биосинтез кофермента А [14].

Событием последнего 25-летия является открытие новых гормональных функций витамина D (кальциферола), что потребовало полного пересмотра постулатов физиологии, значимости этого витаминного фактора в метаболизме (точнее его гормональной формы) и технологий применения при риске угрозы его выраженного дефицита, затрагивающего как костно-суставную систему (возникновение остеомалации и рахита), так и другие функциональные системы организма, прежде всего, эндокринную и иммунную, а также систему кровообращения. Большое число эпидемиологических исследований убеждает в существовании своеобразной «обратной» взаимосвязи онкологической и неврологической патологии, а также осложнений всего континиума сердечно-сосудистой патологии от характера D-витаминного статуса, глубины нарушений, особенностей метаболизма кальциферола и его гормональной формы [17]. Лечебно-профилактическое применение кальциферола показывает его плейотропность, что наряду с риском избыточного применения порождает возможность побочных эффектов [1]. Стремление к достижению лечебно-профилактического эффекта порождает увеличение доз кальциферолов (до 50 000 МЕ или 1,25 мг в одной таблетке) и угрозу возникновения гипервитаминозного состояния, присущего

всем жирорастворимым витаминам [15]. Возникает вопрос: не может ли «межвитаминный» баланс быть серьезным оптимизирующим фактором биодоступности витамина D и реализации его разносторонних функций? С другой стороны, достаточны ли дозировки витамина D в составе ПВ или ВМК для удовлетворения потребности организма в кальцифероле? Сопоставление рецептур и технологий применения приводит к неудовлетворительному выводу: эффективность предлагаемых комплексов требует серьезных доказательств и выверенных схем применения [5]. Существует реальная угроза риска неадекватного или избыточного назначения витамин D-содержащих субстанций, что актуализирует возможность их применения с учетом механизмов межвитаминных взаимодействий.

Еще в период становления витаминологии при выяснении природы витаминных факторов было обращено внимание на возможность их взаимозаменяемости, взаимодействия и потенцирования эффектов при недостаточности [12]. Характерным примером таких взаимоотношений является соотношение потребляемых доз витамина A и D: гипервитаминоз A вызывает симптомы, характерные для недостаточности витамина D, а гипервитаминоз витамина D – симптомы недостаточности витамина A. Было высказано мнение, что животные, лишенные витамина A, не способны утилизировать витамин D. С другой стороны, было показано, что развитие рахита у животных проявляется при избыточном потреблении каротиноидов или витамина A, но только при одновременной недостаточности витамина D.

В модельных экспериментах скармливание большого количества жира печени трески крысам раннего возраста (то есть избыточное потребление витаминов A и D) приводило к дефициту витамина C и морфо-функциональным изменениям сердечной мышцы только в случае исключения пивных дрожжей из рациона животных. В этом случае потребность в витаминах группы B значительно возрастала и компенсировалась потреблением пивных дрожжей (то есть комплекса витаминов группы B). Развитие цинги ускорялось увеличением витамина D в рационе, а комплекс витаминов группы B (в отсутствие аскорбиновой кислоты) предупреждал развитие D-витаминной недостаточности у животных.

Достаточно давно установлено, что в метаболизме кальция принимают участие, наряду с витамином D, и другие витамины [19]. В частности, показано, что метаболизм цитрата в костной ткани эффективно корригировался сочетанным введением витаминов D и B<sub>6</sub>, но этот эффект отсутствовал при введении одного витамина D. Отмечено нарушение витамина B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub> в тканях рахитических крыс, в том числе в эпифизах костей [12].

Многолетнее формирование рекомендуемых норм потребления витаминов проистекало изначально на основании их содержания и баланса в рационах экспериментальных животных, что предполагало экстраполяцию соответствующих рекомендаций на организм человека [6]. Разработанные и неоднократно подтвержденные нормы потребления витаминов в ряде случаев уточнялись, как например, в отношении фолиевой кислоты.

Это в полной мере относится к физиологическим потребностям кальциферола, поскольку выяснение новых его функций как витамина-гормона совпадало с выявлением распространенной витаминной недостаточности [20]. В результате в США и странах Европейского Союза были пересмотрены и приняты новые рекомендации по потребности в витамине D, которые отображены в таблице. Измененные нормы потребления также предложены в совместной публикации экспертов Европейского Союза и Содружества Независимых Государств [7].

Таблица – Рекомендуемые нормы потребления витамина D в США, МЕ/сут [13]

Группа	Рекомендуемый ежедневный прием (RDA)	Толерантный уровень потребления (UL)
1. Новорожденные и младенцы (0-6 месяцев)	400 (10 мкг)	1000 (25 мкг)
2. Младенцы (6-12 месяцев)	400 (10 мкг)	1500 (37,5 мкг)
3. Дети (1-3 года)	600 (15 мкг)	2500 (62,5 мкг)
4. Дети (4-8 лет)	600 (15 мкг)	3000 (75,0 мкг)
5. Дети и взрослые (9-70 лет)	600 (15 мкг)	4000 (100 мкг)
6. Взрослые (>70 лет)	800 (20 мкг)	4000 (100 мкг)
7. Беременные (лактующие)	600 (15 мкг)	4000 (100 мкг)



С учетом фактора межвитаминовых связей нетрудно предположить, что потребность в витамине D может быть модулирована недостатком других витаминных факторов или полигиповитаминозных состояний. В странах Содружества Независимых Государств полигиповитаминозы обнаруживаются у 30-70% взрослых и детей, причем недостаток витаминов группы B в настоящее время встречается значительно чаще, чем недостаток витаминов A, C, E [5]. Оптимизация коррекции D-витаминного дефицита может быть достигнута только на основании знаний о степени модулирования потребности, метаболизма, рецепторных функций витамина D при недостаточности других витаминов. Наиболее существенный вклад в разрешение этого вопроса внес цикл работ, выполненных в Институте питания Российской академии медицинских наук под руководством В.Б. Спиричева и положенных в основу концепции «Витамин D<sub>3</sub>+12 витаминов», предлагаемой к реализации в различных технологиях фортификации пищевых продуктов [9-11]. Основные положения концепции могут быть обобщены следующим образом:

1. Влияние недостаточности ряда исследованных витаминов на обмен витамина D выражается в снижении концентрации в крови его транспортной формы 25(OH)D при дефиците витаминов C и B<sub>2</sub>, а также гормональной формы 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25D<sub>3</sub>) при недостаточности витаминов C, B<sub>6</sub> и E; резком угнетении активности витамин D-1-гидроксилазы (1-(OH)азы) при недостаточности витамина C, 1-(OH)азы и 24-(OH)азы – при недостаточности витамина E; уменьшении активности 24-(OH)азы и слабой стимуляции 1-(OH)азы витамином D при дефиците витамина B<sub>2</sub>; снижении активности 1-(OH)азы при недостаточности фолата. При дефиците витаминов E, C и фолата также нарушается сАМР-зависимая регуляция активности 1-(OH)азы, которая подвержена регулирующему воздействию витаминов C и E. Указанным нарушениям метаболизма витамина D сопутствовали изменения рецепторного аппарата, обеспечивающего гормональные функции витамина D [5].

2. Исследование роли витаминов в рецепции гормональной формы витамина D показали, что при недостаточности витаминов C, фолата и, в меньшей степени, E снижается уровень замещения рецепторов кальцитриола, что может обуславливать уменьшение

гормонального ответа при различных функциональных состояниях организма. Для дефицита витамина В<sub>2</sub> характерно некоторое снижение концентрации общих (свободных и лигандированных) рецепторов. Витамины К и В<sub>6</sub> играют специфическую роль в регуляции рецепции кальцитриола на уровне взаимодействия гормон-рецепторных комплексов с хроматином и ДНК. Механизм участия витамина К в регуляции D-рецепторного механизма заключается в посттрансляционной модификации рецепторов кальцитриола в результате витамин К-зависимого  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в рецепторном белке [8].

3. Дефицит исследованных витаминов не только воспроизводит в умеренной степени метаболические и физиологические проявления недостаточности витамина D у животных, обеспеченных этим витамином, но и усугубляет проявления его дефицита у крыс и морских свинок, лишенных витамина D. Это выразилось в некотором увеличении гипокальциемии, заметным уменьшением содержания кальция и фосфора в костной ткани (при недостаточности витаминов С, В<sub>2</sub> и Е), а также усиленного депонирования в ней оксипролина (при дефиците витамина В<sub>2</sub> и Е), кальция в скелетных мышцах (при дефиците витаминов С и Е), неадекватном изменении паратиреоидного гормона в крови (при дефиците витаминов Е и К). Кроме того, недостаточность витаминов С, В<sub>2</sub> и Е замедляла восстановление почти всех параметров обмена кальция и состояния костной ткани при введении витамина D животным, не получавшим этого витамина [8, 9].

Концепция «Витамин D<sub>3</sub>+12 витаминов» имеет значение не только для оптимизации D-витаминного статуса и коррекции сопутствующего поливитаминного дефицита, но и, как следует из представленных материалов, направлена на предупреждение нежелательных эффектов избыточного потребления витамина D. Чрезвычайно важен вопрос дозы витамина D в составе поливитаминного комплекса или премикса, поскольку традиционные представления о возможности D-гипервитаминозных состояний чрезвычайно ограничили как существующие рекомендуемые нормы потребления, так и D-витаминный компонент ВК и ВМК. Современные схемы их применения [3] предполагают достижение оптимального уровня

биомаркеров витаминного статуса, но распространенность и глубина D-витаминного дефицита на фоне сопутствующей полинутриентной недостаточности может представлять и представляет значительные трудности в профилактической витаминологии [2, 13]. С учетом распространенности D-витаминного дефицита особое внимание должно быть обращено на фортификацию пищевых продуктов и рационов с учетом факторов межвитаминных взаимосвязей для реализации плейотропных свойств витамина D как полифункционального микронутриента (витамина-гормона) в предупреждении неблагоприятных последствий экстремальных состояний и риска развития важнейших неинфекционных заболеваний человека.

### Литература

1. Безопасность витаминов: возможные и мнимые угрозы / А. Г. Мойсеёнок [и др.] // Пищевые ингредиенты, сырьё и добавки. – 2013. – № 1. – С. 29–32.
2. Дефицит витамина D<sub>3</sub> – проблема здоровья человека / Н. Н. Великий [и др.] // Питание и обмен веществ : сб. науч. статей / под ред. А. Г. Мойсеенка. – Минск, 2016. – Вып. 4. – С. 21–48.
3. Клинические рекомендации. Дефицит витамин D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика / Российская ассоциация эндокринологов, 2015 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://specialist.endocrincentr.ru>. – Дата доступа: 16.05.2017.
4. Коденцова, В. М. Витамины / В. М. Коденцова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. – 408 с.
5. Коденцова, В. М. Научно обоснованные принципы выбора витаминно-минеральных комплексов для их рационального применения / В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская // Питание и обмен веществ : сб. науч. статей / под ред. А. Г. Мойсеенка. – Минск, 2016. – Вып. 4. – С. 67–83.
6. Островский, Ю. М. Экспериментальная витаминология (справочное руководство) / Ю. М. Островский (ред.). – Минск: Наука и техника, 1979. – 551 с.
7. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D / П. Плудовски [и др.] // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. – 2014. – № 2. – С. 109–118.
8. Сергеев, И.Н. Обмен и рецепция витамина D / И. Н. Сергеев // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 2–12.
9. Спиричев, В. Б. Витамин D и его синергисты / В. Б. Спиричев, О. А. Громова // Земский врач. – 2012. – № 2. – С. 49–54.
10. Спиричев, В. Б. Научная концепция «D<sub>3</sub>+12 витаминов» –



эффективный путь обогащения пищевых продуктов / В. Б. Спиричев, Л. Н. Шатнюк // Пищевые ингредиенты: сырье и добавки. – 2013. – № 1. – С. 24–32.

11. Спиричев, В. Б. О биологических эффектах витамина D / В. Б. Спиричев // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – 8 с.

12. Терруан, Т. Взаимодействия витаминов / Т. Терруан; перевод с франц. – М.: «Мир», 1969. – 372 с.

13. Шепелькевич, А. П. Современные подходы к профилактике и лечению дефицита витамина D / А. П. Шепелькевич // Медицинские новости. – 2016. – № 6. – С. 11–17.

14. Alteration of the coenzyme A biosynthetic pathway in neurodegeneration with brain iron accumulation syndromes / P. Venco [et al.] // Biochem. Soc. Trans. – 2014. – Vol. 42. – P. 1069–1074.

15. Combs, G. F. The Vitamins: fundamental aspects in nutrition and health / G. F. Combs. – 4<sup>th</sup> ed. – London : Academic Press, 2012. – 570 p.

16. Jakubowski, H. Homocysteine in protein structure/function and human disease / H. Jakubowski. New York : Springer, 2013. – 161 p.

17. Kubis, A. M. The new insight on the regulatory role of the vitamin D3 in metabolic pathways characteristic for cancerogenesis and neurodegenerative diseases / A. M. Kubis, A. Piwowar // Ageing Res Rev. – 2015. – № 24. – P. 126–137.

18. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study / MRC Vitamin Study Research Group // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 131–137.

19. Raoul, Y. The vitamin control of calcium metabolism / Y. Raoul, C. Marnay, J. Causeret // Ann Nutr Aliment. – 1964. – № 18. – P. 521–554.

20. Spiro, A. An overview of vitamin D status and intake in Europe / A. Spiro, J. L. Buttriss // Nutr. Bull. – 2014. – Vol. 39. – P. 322–350.

### References

1. Bezopasnost' vitaminov: vozmozhnye i mnimye ugrozy / A. G. Moiseenok [i dr.] // Pishchevye ingredienty. Syr'e i dobavki. – 2013. – № 1. – P. 29–32.

2. Defitsit vitamina D3 – problema zdorov'ia cheloveka / N. N. Velikii [i dr.] // Pitanie i obmen veshchestv : sb. nauch. statei; pod red. A. G. Moiseenka. – Minsk, 2016. – Vyp. 4. – S. 21–48.

3. Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lechenie i profilaktika. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. [Electronic resource]. – Mode of access: <http://specialist.endocrincentr.ru>. – Date of access: 16.05.2017.

4. Kodentsova, V. M. Vitaminy / V. M. Kodentsova. – Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015. – 408 s.

5. Kodentsova, V. M. Nauchno obosnovannye printsipy vybora vitaminno-mineral'nykh kompleksov dlia ikh ratsional'nogo primeneniia /

V. M. Kodentsova, O. A. Vrzhesinskaia // *Pitanie i obmen veshchestv : sb. nauch. statei; pod red. A. G. Moiseenka.* – Minsk, 2016. – Vyp. 4. – S. 67–83.

6. Ostrovskij, Ju. M. *Eksperimental'naiia vitaminologiya (spravochnoe rukovodstvo)* Ju. M. Ostrovskij (red.). – Minsk: Nauka i tekhnika, 1979. – 551 s.

7. *Prakticheskie rekomendatsii po postupleniiu vitamina D i lecheniiu ego defitsita v Tsentral'noi Evrope – rekomenduemoe potreblenie vitamina D sredi naseleniia v tselom i v gruppakh riska po defitsitu vitamina D / Pludovski P. [i dr.] // Zhurn. Grodnenskogo gos. med. un-ta.* – 2014. – № 2. – S. 109–117.

8. Sergeev, I. N. *Obmen i retseptsii vitamina D / I. N. Sergeev // Vopr. med. khimii.* – 1989. – № 1. – S. 2–12.

9. Spirichev, V. B. *Vitamin D i ego sinergisty / V. B. Spirichev, O. A. Gromova // Zemskii vrach.* – 2012. – № 2. – S. 33–38.

10. Spirichev, V. B. *O biologicheskikh effektakh vitamina D / V. B. Spirichev // Pediatriia.* – 2011. – T. 90, № 6. – 8 s.

11. Spirichev, V. B. *Nauchnaia kontseptsiiia «D3+12 vitaminov» – effektivnyi put' obogashcheniia pishchevykh produktov / V. B. Spirichev, L. N. Shatniuk // Pishchevye ingredienty: syr'e i dobavki.* – 2013. – № 1. – S. 24–32.

12. Terruan, T. *Vzaimodeistviia vitaminov / T. Terruan.* – Moscow: «Mir», 1969. – 372 s.

13. Shepel'kevich, A. P. *Sovremennye podkhody k profilaktike i lecheniiu defitsita vitamina D / A. P. Shepel'kevich // Meditsinskie novosti.* – 2016. – № 6. – S. 11–17.

14. *Alteration of the coenzyme A biosynthetic pathway in neurodegeneration with brain iron accumulation syndromes / P. Venco [et al.] // Biochem. Soc. Trans.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1069–1074.

15. Combs G. F. *The Vitamins: fundamental aspects in nutrition and health / G. F. Combs.* – 4<sup>th</sup> ed. – London: Academic Press, 2012. – 570 p.

16. Jakubowski, H. *Homocysteine in protein structure/function and human disease / H. Jakubowski.* – New York: Springer, 2013. – 161 p.

17. Kubis, A. M. *The new insight on the regulatory role of the vitamin D3 in metabolic pathways characteristic for cancerogenesis and neurodegenerative diseases / A. M. Kubis, A. Piwowar // Ageing Res Rev.* – 2015. – № 24. – P. 126–137.

18. *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study / MRC Vitamin Study Research Group // Lancet.* – 1991. – Vol. 338. – P. 131–137.

19. Raoul, Y. *The vitamin control of calcium metabolism / Y. Raoul, C. Marnay, J. Causeret // Ann Nutr Aliment.* – 1964. – № 18. – P. 521–554.

20. Spiro, A. *An overview of vitamin D status and intake in Europe / A. Spiro, J. L. Buttriss // Nutr. Bull.* – 2014. – Vol. 39. – P. 322–350.

Поступила 12.04.2017.