

4. Jekunen A. Decision-making in product portfolios of pharmaceutical research and development – managing streams of innovation in highly regulated markets / A. Jekunen // Drug Design Development and Therapy. – 2014. – № 8. – P. 2009–2016.

5. Petrova E. Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development / E. Petrova, M. Ding, J. Eliashberg, S. Stremersch // Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry. International Series in Quantitative Marketing. – 2014. – Vol. 20. – P. 20-27.

УДК 615.065

**Панова П.В., Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Попов А.А.  
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ВИТАМИНА Д**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Кафедра госпитальной терапии и скорой медицинской помощи  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская федерация

**Panova.P.V., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V., Popov A.A.  
SIDE EFFECTS OF TOXIC DOSES OF VITAMIN D**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Hospital Therapy and Urgent Medical Care Department  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: polinapanova00@yandex.ru

**Аннотация.** Проведен анализ русскоязычных и иностранных источников, содержащих информацию о фармакологических эффектах стандартных и токсических доз витамина D. Обсуждаются и систематизируются полученные данные о наиболее значимых аспектах данной темы.

**Annotation.** Russian and foreign sources containing information on pharmacological effects of standard and toxic vitamin D dosages. The most significant data obtained on various aspects of vitamin D toxicity are discussed and systematized.

**Ключевые слова:** витамин D, побочные эффекты, токсичность.

**Key words:** vitamin D, side effects, toxicity.

**Введение**

В регионах с низкой инсоляцией в течение года наблюдаются условия для формирования дефицита витамина D. Лекарственные препараты и биологически активные добавки колекальциферола отпускаются из аптек без рецепта, в связи с чем возможно применение пациентом витамина D в неконтролируемых дозах. Прием низких доз витамина D может не оказывать достаточного эффекта, а

потребление очень высоких доз может приводить к развитию тяжелых нежелательных явлений.

**Цель исследования** – проанализировать побочные эффекты токсических доз витамина D со стороны различных систем организма.

Основной эффект витамина D – влияние на фосфорно-кальциевый обмен. При нормальном содержании 1,25(OH)D<sub>3</sub> в организме происходит достаточная минерализация костной ткани. Повышенный уровень витамина D приводит к гиперкальциемии, которая сопровождается негативными проявлениями со стороны многих органов и систем организма.

### **Поражение сердечно-сосудистой системы**

Повышение концентрации кальция в крови способствует росту артериального давления, а также кальцификации стенок сосудов и миокарда. Это приводит к возрастанию нагрузки на сердце и нарушению нормального ритма. Ионы кальция являются инициаторами мышечного сокращения, поэтому их избыток увеличивает силу сокращения миокарда вплоть до формирования сокращений спастического характера. Сердечная недостаточность возникает не только из-за увеличения нагрузки на орган, но и вследствие того, что из-за высокого уровня кальция может произойти кальцификация клапанов и потеря их эластичности. С другой стороны, витамин D ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, снижая артериальное давление [4].

Влияние токсических доз витамина D на сосудистую стенку неоднозначно. С одной стороны, в результате гиперкальциемии повышается риск тромбообразования, особенно на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Некоторые исследования показывают, что, воздействуя на VDR (vitamin D binding receptor – витамин D связывающий рецептор), кальцитриол способствует повышению поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов.

Между тем, в ряде работ указывается, что активация VDR вызывает повышение экспрессии матричного G1A-белка и остеопонтинина в гладкомышечных клетках, которые являются мощными ингибиторами кальцификации сосудов [2]. Витамин D препятствует развитию атеросклероза, ингибируя агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, что в свою очередь повышает риск кровотечений [12]. В связи с тем, что повышается концентрация кальция во внеклеточной жидкости, происходит выход воды из клеток в межклеточное пространство, что приводит к их обезвоживанию, гибели и снижению физиологической активности органов [4].

### **Поражение почек**

Повышая уровень кальция в крови, витамин D ингибирует выделение паратиреоидного гормона. Это приводит к тому, что фосфаты накапливаются в плазме вместе с кальцием, вследствие чего происходит образование нерастворимых соединений, которые способствуют развитию нефрокальциноза и мочекаменной болезни. Мочекаменная болезнь и спазм сосудов почек при гиперкальциемии могут приводить к острому поражению почек [10].

### **Влияние на иммунную систему**

Воздействие высоких доз витамина D на иммунитет мало изучено. Показано, что в стандартных дозах он предотвращает возникновение аутоиммунных заболеваний и стимулирует врождённый и адаптивный иммунитет [3]. Также сообщается о противоопухолевом действии кальцитриола, который повышает дифференцировку и ингибирует пролиферацию клеток. Это может вызвать нарушение роста и развития в детском возрасте. Кальцитриол способствует синтезу антимикробных пептидов, поэтому есть вероятность, что при его повышенном содержании разовьётся иммунный ответ против собственной микрофлоры организма [5].

### **Влияние на нервную систему**

В физиологических дозах витамин D оказывает положительное действие при психоневрологических состояниях и заболеваниях, повышает когнитивные функции, снижает уровень кальция в мозге, повышает концентрацию глутатиона, оказывая нейропротективное действие [1]. Нет данных, которые описывали бы прямое действие витамина D на нервную систему. Кальцитриол способствует повышенному выделению инсулина, быстрому расходу глюкозы, которая является основным энергетическим источником головного мозга. На фоне гипогликемии происходят изменения психоневрологического статуса циклического характера – вялость, сонливость, быстрая утомляемость, которые сменяются периодами возбуждения и повышенной двигательной активности. Описаны случаи потери сознания и развития гиперкальциемических клонико-тонических судорог [9].

### **Другие симптомы**

Боль в животе, рвота, полидипсия, анорексия, запор являются наиболее ранними проявлениями приема высоких доз витамина D [6].

Выявлены и другие симптомы избыточного поступления витамина D в организм, такие как мышечная слабость, хрупкость костей вследствие преобладания резорбции костей над минерализацией, гипертермия, кератопатия, периартикулярный кальциноз и другие [9].

Все вышеуказанные осложнения возникают в результате хронической гиперкальциемии, острая может ограничиться только желудочно-кишечными проявлениями, если вовремя ее заметить. В то же время показано, что гиперкальциемия не всегда сопровождается симптомами интоксикации витамином D [8].

Из-за широкого терапевтического индекса токсичность витамина D редка, однако она возникает при приёме чрезмерно высоких доз. Верхняя граница нормы безопасного ежедневного приема витамина D не установлена. Кроме того, уровень циркулирующего в крови 25(OH)D не всегда отражает его выраженность его эффектов, в т. ч. из-за того, что многие ткани имеют фермент 1 $\alpha$ -гидроксилазу, которая отвечает за синтез биологически активного 1,25(OH)D. Например, сосудистые гладкомышечные клетки экспрессируют функциональный VDR и фермент 1 $\alpha$ -гидроксилазу, что позволяет артериям

синтезировать биологически активный витамин D и устанавливать аутокринную и паракринную гормональную систему для локальной регуляции кровотока. Таким образом эндокринная, аутокринная и паракринная функции витамина D не всегда отражаются его сывороточными уровнями. Кроме того, циркулирующие концентрации 25(OH)D зависят от многих факторов, таких как раса, пигментация, возраст, сезон, широта, погодные условия, диетические привычки и воздействие солнечного света. Поэтому до сих пор не удалось установить точную концентрацию витамина D в организме, при которой прием витамина D не будет вызывать развитие осложнений [8].

#### **Выводы:**

1. Симптомы интоксикации витамином D в большинстве случаев ассоциируются с гиперкальциемией;
2. Проявления интоксикации витамином D не имеют чёткой дозозависимости ввиду разнонаправленности его действия и сложных фармакокинетических характеристик.

#### **Список литературы:**

1. Салухов В.В. Костные и внекостные эффекты витамина D/ В.В. Салухов, Е.А. Ковалевская, В.В.Курбанова// Медицинский совет. – 2018. - №4. - С. 90-99.
2. Пигарова Е.А. Неклассические эффекты витамина D/ Е.А. Пигарова, А.А. Петрушкина//Остеопороз и остеопатии. – 2017. - №20. - С. 90-101.
3. Потрохова Е.А. Витамин D и аутоиммунные заболевания/ Е.А. Потрохова, Н.В. Соболюк, С.В. Бочанцев, В.П.Гапоненко// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. - №62. - С. 26-31.
4. Драпкина О.М. Плейотропные эффекты витамина D/О.М. Драпкина, Р.Н.Шепель//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. - №12. - С. 227-233.
5. Мальцев С.В. Витамин D и иммунитет/ С.В. Мальцев, Н.В. Рылова// Практическая медицина. – 2015. - №86. - С. 114-120.
6. Fahad Alshahrani Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity/ Fahad Alshahrani, Naji Aljohani// Nutrients. – 2013. - №5. - С. 3605-3616
7. Glenville Jones Pharmacokinetics of vitamin D toxicity/ The American Journal of Clinical Nutrition. – 2008. - № 88. - С. 582-586.
8. John P Lee Vitamin D Toxicity: A 16-Year Retrospective Study at an Academic Medical Center/ John P Lee, Michael Tansey, Jennifer G Jetton, Matthew D Krasowski// Laboratory Medicine. – 2018. - № 49. - С. 123-129.
9. Kenneth Lim Vitamin D Toxicity/ Kenneth Lim1, Ravi Thadhani// Brazilian Journal of Nephrology. – 2020. - № 42. - С. 238-244.
10. Kornelia Galior Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D/ Kornelia Galior, Stefan Grebe, Ravinder Singh// Nutrients. – 2018. - №10. С. 953.
11. Susan Waterbury Implications of vitamin D toxicity & deficiency/ The Nurse Practitioner. – 2018. - №43. - С. 22-30.

12. Thomas Hiemstra Vitamin D and Atherosclerotic Cardiovascular Disease/  
Thomas Hiemstra, Kenneth Lim, Ravi Thadhani, JoAnn E. Manson// The Journal of  
Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. - №9. - С. 4033-4050.

УДК 61:615.12

**Пономарев Г.А., Андрианова Г.Н.  
ОСОБЕННОСТИ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО РАЗМЕЩЕНИЯ АПТЕЧНЫХ  
ОРГАНИЗАЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ОРДЖОНИКИДЗЕВСКОГО РАЙОНА  
ГОРОДА ЕКАТЕРИНБУРГА**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Ponomarev G.A., Andrianova G.N.  
FEATURES OF TERRITORIAL ACCOMMODATION OF PHARMACY  
ORGANIZATIONS ON THE EXAMPLE OF ORGONIKIDZE DISTRICT OF  
YEKATERINBURG CITY**

Department of Management and Economics of Pharmacy, Pharmacognosy  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: ponomarev100@ya.ru

**Аннотация.** В статье представлены результаты анализа розничного сегмента фармацевтического рынка Орджоникидзевского района города Екатеринбурга. Проведена качественная оценка плотности расположения АО с учетом картографического анализа исследуемой территории.

**Annotation.** The article presents the results of the analysis of the retail link in the pharmaceutical market of the Ordzhonikidze district of the city of Yekaterinburg. A qualitative assessment of the AO location density was carried out taking into account cartographic analysis of the study area.

**Ключевые слова:** картографический анализ, плотность аптечных организаций, доступность.

**Key words:** cartographic analysis, the density of pharmacy organizations, accessibility.

**Введение**

Одной из главных задач повышения доступности и качества лекарственной помощи является разработка моделей эффективного управления системой лекарственного обеспечения [5]. Важнейшим звеном данной системы являются аптечные организации (АО). Они являются неотъемлемым элементом в структуре формирования регионального фармацевтического рынка, при этом