

Препараты витаминов и средств, влияющих на кроветворение

Учебное пособие

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

Препараты витаминов и средств, влияющих на кроветворение

Учебное пособие

Рекомендовано ЦМС УГМУ для студентов,
обучающихся по направлению подготовки
31.05.01 — Лечебное дело

Екатеринбург
УГМУ
2024

УДК 615.356(075)
ББК 52.817.171я73
П72

Авторы: Н. В. Изможерова (главы 1–11), В. М. Бахтин (главы 1–11), Л. И. Кадников (главы 1–11), М. Б. Дрикер (главы 2, 4, 6, 11), А. А. Вихарева (главы 2, 5, 7, 10)

Рецензенты:

заведующий кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е. А. Вагнера, доктор медицинских наук, профессор *Е. Н. Смирнова*;

профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюм-ГМУ, доктор медицинских наук, профессор *Е. Ф. Дороднева*

Препараты витаминов и средств, влияющих на кроветворение : учеб. пособие / Н. В. Изможерова, В. М. Бахтин, Л. И. Кадников [и др.] ; М-во здравоохранения РФ, Урал. гос. мед. ун-т. — Екатеринбург : УГМУ, 2024. — 180 с. — ISBN 978-5-00168-065-9. — Текст. Изображение : непосредственные.

В учебном пособии изложены современные представления о препаратах витаминов и средствах, используемых для лечения авитаминозов и анемий. Рассмотрены общая характеристика витаминов как биологически активных соединений, их физиологическая роль и биохимическая функция в организме человека. Показаны основные этиологические факторы развития авитаминозов и анемий, их клиника и диагностика. Представлена фармакологическая характеристика препаратов витаминов, используемых для лечения авитаминозов и анемий.

Пособие может быть использовано студентами для изучения классификации, дозирования, фармакодинамики, фармакокинетики, показаний и противопоказаний к применению и безопасности применения препаратов витаминов, что позволит обеспечить грамотное назначение препаратов данной группы пациентам.

Пособие предназначено для студентов, осваивающих основную образовательную программу высшего образования «специалитет 31.05.01 Лечебное дело».

Иллюстрации к пособию подготовил В. М. Бахтин.

УДК 615.356(075)
ББК 52.817.171я73

ISBN 978-5-00168-065-9

© Уральский государственный
медицинский университет

Содержание

Список сокращений	7
Введение	9
Контрольные вопросы	13
Часть I. Витамины, применяемые при авитаминозах	14
Глава 1. Витамины группы В	14
1.1. Витамин В ₁	14
1.1.1. Общая информация о витамине В ₁	14
1.1.2. Биохимическая роль витамина В ₁	15
1.1.3. Авитаминоз витамина В ₁	18
1.1.4. Препараты витамина В ₁	19
1.1.5. Контрольные вопросы	20
1.1.6. Тестовые задания	20
1.2. Витамин В ₂	24
1.2.1. Общая информация о витамине В ₂	24
1.2.2. Биохимическая роль витамина В ₂	24
1.2.3. Авитаминоз витамина В ₂	29
1.2.4. Препараты витамина В ₂	30
1.2.5. Контрольные вопросы	30
1.2.6. Тестовые задания	30
1.3. Витамин В ₃	33
1.3.1. Общая информация о витамине В ₃	33
1.3.2. Биохимическая роль витамина В ₃	34
1.3.3. Авитаминоз витамина В ₃	36
1.3.4. Препараты витамина В ₃	37
1.3.5. Контрольные вопросы	37
1.3.6. Тестовые задания	38

1.4. Витамин В ₆	42
1.4.1. Общая информация о витамине В ₆	42
1.4.2. Биохимическая роль витамина В ₆	43
1.4.3. Авитаминоз витамина В ₆	46
1.4.4. Антивитамины витамина В ₆	46
1.4.5. Препараты витамина В ₆	47
1.4.6. Контрольные вопросы.....	48
1.4.7. Тестовые задания.....	49
Глава 2. Витамин С.....	54
2.1. Общая информация о витамине С.....	54
2.2. Биохимическая роль витамина С.....	55
2.3. Авитаминоз витамина С.....	60
2.4. Препараты витамина С.....	60
2.5. Контрольные вопросы.....	61
2.6. Тестовые задания.....	62
Глава 3. Витамин А.....	66
3.1. Общая информация о витамине А.....	66
3.2. Биохимическая роль ретинола.....	67
3.3. Биохимическая роль ретиналя.....	68
3.4. Биохимическая роль ретиноевой кислоты.....	71
3.5. Авитаминоз витамина А.....	72
3.6. Препараты витамина А.....	73
3.6.1. Ретинол.....	73
3.6.2. Третиноин.....	74
3.6.3. Изотретиноин.....	77
3.6.4. Ацитретин.....	77
3.6.5. Адапален.....	77
3.7. Применение препаратов витамина А при беременности.....	78
3.8. Гипервитаминоз витамина А.....	79
3.9. Контрольные вопросы.....	80
3.10. Тестовые задания.....	80
Глава 4. Витамин D.....	88
4.1. Общая информация о витамине D.....	88
4.2. Биохимическая роль витамина D.....	89

4.3. Авиитаминоз витамина D.....	95
4.4. Препараты витамина D	97
4.5. Гипервитаминоз витамина D	98
4.6. Контрольные вопросы.....	99
4.7. Тестовые задания.....	99
Глава 5. Витамин E.....	107
5.1. Общая информация о витамине E	107
5.2. Биохимическая роль витамина E	107
5.3. Авиитаминоз витамина E	110
5.4. Препараты витамина E.....	111
5.5. Контрольные вопросы.....	111
5.6. Тестовые задания.....	111
Часть II. Средства, влияющие на кроветворение	114
Глава 6. Общие сведения о средствах, влияющих на кроветворение	114
6.1. Общие сведения о понятии анемии.....	114
6.2. Общие сведения о препаратах для лечения анемий..	115
6.3. Контрольные вопросы.....	116
6.4. Тестовые задания.....	116
Глава 7. Витамин B ₉	118
7.1. Общая информация о витамине B ₉	118
7.2. Биохимическая роль витамина B ₉	119
7.3. Авиитаминоз витамина B ₉	121
7.4. Антивитамины витамина B ₉	122
7.4. Препараты витамина B ₉	123
7.5. Применение витамина B ₉ при беременности	125
7.6. Контрольные вопросы.....	126
7.7. Тестовые задания.....	126
Глава 8. Витамин B ₁₂	130
8.1. Общая информация о витамине B ₁₂	130
8.2. Биохимическая роль витамина B ₁₂	130
8.3. Авиитаминоз витамина B ₁₂	133
8.4. Препараты витамина B ₁₂	135
8.5. Контрольные вопросы.....	136
8.6. Тестовые задания.....	136

Глава 9. Железо.....	140
9.1. Общая информация о железе	141
9.2. Биохимическая роль железа	142
9.3. Дефицит железа	143
9.4. Препараты железа	144
9.5. Контрольные вопросы.....	147
9.6. Тестовые задания	147
Глава 10. Витамин К.....	154
10.1. Общая информация о витамине К.....	154
10.2. Биохимическая роль витамина К.....	155
10.3. Патологии, связанные с обменом витамина К.....	156
10.4. Препараты витамина К.....	157
10.5. Контрольные вопросы.....	157
10.6. Тестовые задания	158
Заключение	160
Ситуационные задачи и задания.....	161
Ответы на ситуационные задачи	170
Ответы на тестовые задания	173
Список литературы	176

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
ГАМК — γ -аминомасляная кислота
ДГФК — дигидрофолиевая кислота
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖДС — железодефицитное состояние
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КоА — коэнзим А
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
НАД — никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДН/ H^+ — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОПМЛ — острый промиелоцитарный лейкоз
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПЖЖ — поджелудочная железа
ПирФ — пиридоксальфосфат
ПК — протеинкиназа
РК — ретиноевая кислота
ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота
ТМФ — тимидилатмонофосфат
ТПФ — тиаминпирофосфат
УМФ — уридинмонофосфат
УФ — ультрафиолет
ФАД — флавинадениндинуклеотид окисленный
ФАДН₂ — флавинадениндинуклеотид восстановленный

ФДЭ — фосфодиэстераза
ФК — фолиевая кислота
ФМН — флаavinмоноклеотид
ХС — холестерин
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
HGB — гемоглобин
HRE — гормон-чувствительный элемент
MTX — метотрексат
RAR α — α -рецептор ретиноевой кислоты
SAM — S-аденозилметионин
VDR — рецептор витамина D

Введение

Открытие витаминов стало крупным научным достижением в нашем понимании здоровья и болезней. В 1912 году Казимир Функ впервые ввел термин «витамин». Основной период открытий начался в начале XIX века и закончился в середине XX века. Загадка каждого витамина была решена благодаря работе и вкладу эпидемиологов, врачей, физиологов и химиков. Вместо мифической истории о научных прорывах реальность представляла собой медленный, поэтапный прогресс, включающий неудачи, противоречия, опровержения и некоторые ухищрения.

Исследования витаминов, вызывающих основные синдромы дефицита, начались, когда доминировала микробная теория болезней и догма утверждала, что важны только четыре фактора питания: белки, углеводы, жиры и минералы. Вскоре врачи признали цингу, бери-бери, рахит и пеллагру специфическими дефицитами витаминов, а не болезнями, вызванными инфекциями или токсинами. Экспериментальное изучение витаминов как эндогенных и экзогенных веществ на животных моделях сыграла фундаментальную роль в исследованиях, что повлияло на методы разработки и синтеза витаминов в качестве препаратов для лечения их дефицитов.

Общая информация о витаминах. Витамины (от *лат.* *vita* — жизнь, *amine* — амин (наличие азота в первых открытых витаминах)) — органические низкомолекулярные биологически активные соединения, которые поступают в небольших количествах с пищей и обеспечивают нормальное протекание биохимических процессов.

Общие сведения о витаминах:

- 1) являются органическими соединениями;
- 2) синтез большинства витаминов в организме либо невозможен, либо его скорость очень низкая;

- 3) суточная потребность — небольшие количества (мг или мкг);
- 4) недостаток или избыток витамина приводят к специфическим патологиям;
- 5) основная причина дефицита витаминов — алиментарная недостаточность;
- 6) классифицируют на водорастворимые и жирорастворимые.

Классификация витаминов:

- 1) водорастворимые:
 - группа В:
 - В₁ — тиамин;
 - В₂ — рибофлавин;
 - В₃ — никотиновая кислота;
 - В₅ — пантотеновая кислота;
 - В₆ — пиридоксин;
 - В₇ — биотин;
 - В₉ — фолиевая кислота (ФК);
 - В₁₂ — кобаламин;
 - С — аскорбиновая кислота;
- 2) жирорастворимые:
 - А — ретиноиды;
 - D — колекальциферол, эргокальциферол;
 - Е — токоферолы;
 - К — филлохинон, менахинон.

Водорастворимые и жирорастворимые витамины отличаются по своим фармакологическим свойствам (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика водорастворимых
и жирорастворимых витаминов

Признак	Водорастворимые	Жирорастворимые
Витамины	Группа В, С	А, D, Е, К
Накопление в организме	Запасы невелики, требуют частого пополнения. Исключение — В ₁₂	Накапливаются в тканях, могут обладать высокой токсичностью
Пути активации	Фосфорилирование (В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆). Соединение с нуклеотидами (В ₂ , В ₃)	Активны

Признак	Водорастворимые	Жирорастворимые
Функции	Коферменты (группа В, С). Антиоксиданты (С)	Коферменты (К). Гормоновитамины (А, D). Антиоксиданты (Е)

Витаминоподобные вещества — соединения, обладающие рядом свойств витаминов, но не соответствующие всем предъявляемым к ним требованиям:

- достаточно синтезируются клетками или микрофлорой кишечника;
- достаточно поступают с пищей;
- роль не установлена;
- дефицит не описан.

Характеристика витаминоподобных веществ:

- холин (B_4) достаточно синтезируется клетками и поступает с пищей;
- инозитол (B_8) достаточно синтезируется клетками;
- парааминобензойная кислота (ПАБК (B_{10})) не включается в метаболизм;
- карнитин (B_{11}) достаточно синтезируется клетками;
- оротовая кислота (B_{13}) достаточно синтезируется микрофлорой;
- пангамовая кислота (B_{15}): роль не установлена, дефицит не описан;
- липоевая кислота (N): дефицит не описан, достаточно синтезируется микрофлорой;
- метионин (U) достаточно поступает с пищей;
- полиненасыщенные жирные кислоты (F) достаточно поступают с пищей;
- флавоноиды (P): роль не установлена, дефицит не описан.

Помимо витаминов и витаминоподобных веществ существуют антивитамины. **Антивитамины** — вещества, подавляющие биологическую активность витаминов. К ним можно отнести следующие препараты:

- антивитамины к пиридоксину:

- изониазид;
- циклосерин;
- антивитамины к ФК:
 - метотрексат (МТХ);
 - фенитоин;
 - вальпроевая кислота;
 - оральные контрацептивы;
 - триметоприм и сульфаниламиды;
 - этанол.

Гиповитаминоз — состояние, обусловленное недостаточностью витамина в организме. Его причины:

- алиментарные:
 - длительное ограничение диеты;
 - несбалансированная диета у детей;
 - низкий уровень жизни;
- нарушение всасывания:
 - сочетание с антивитаминами;
 - генетические дефекты;
 - стеаторея;
 - глистные инвазии;
- географические особенности.

Показания к витаминотерапии:

- специфический гиповитаминоз;
- профилактика токсичности лекарственных препаратов;
- неспецифическая витаминотерапия.

Безопасность витаминов:

- А: тератогенез, дерматиты, внутричерепная гипертензия, болезненность костей;
- В₃: ортостатическая гипотензия;
- В₆: лекарственное взаимодействие, остановка лактации;
- В₁₂: онкогенез;
- С: оксалурия, нефролитиаз;
- D: остановка роста у детей, угнетение функции паращитовидных желез у детей, аритмии, тромбозы, судороги;
- К: тромботические события.

Контрольные вопросы

1. Что такое витамин?
2. Какие выделяют общие свойства витаминов?
3. Какие витамины являются водорастворимыми и жирорастворимыми?
4. В чем отличия водорастворимых и жирорастворимых витаминов?
5. Что такое витаминоподобное вещество?
6. Что такое антивитамин?
7. Какие выделяют основные причины гиповитаминоза?
8. Какие выделяют показания к витаминотерапии?

Часть I. Витамины, применяемые при авитаминозах

Глава 1. Витамины группы В

Витамины группы В — соединения с разными химическим строением и свойствами. Они объединены в одну группу исторически по причине выделения из схожих источников — печеночной ткани и дрожжевых грибов:

В ₁	тиамин
В ₂	рибофлавин
В ₃ (РР)	никотиновая кислота/ниацин
В ₅	пантотеновая кислота
В ₆	пиридоксин
В ₇ (Н)	биотин
В ₉	фк
В ₁₂	кобаламин

1.1. Витамин В₁

Витамин В₁ также называется тиамином.

1.1.1. Общая информация о витамине В₁

Историческая справка:

- ◇ 1889 год — Х. Эйкман предположил наличие полезных веществ в рисовых отрубях, излечивающих бери-бери (Нобелевская премия, 1929 год);

- ◇ 1911 год — К. Функ выделил витамин В в концентрированном виде (смесь витаминов группы В);
- ◇ 1926 год — Б. Янсен и В. Донат выделили витамин В в кристаллическом виде;
- ◇ 1936 год — Р. Уильямс расшифровал его структуру.

Пищевые источники:

- растительные:
 - пшеничная мука грубого помола;
 - бобовые;
 - шпинат;
- животные:
 - печень, почки, мозг;
 - красное мясо.

1.1.2. Биохимическая роль витамина В₁

Формы (рис. 1):

- неактивная — тиамин;
- активная — тиаминпирофосфат (ТПФ).

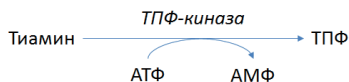


Рис. 1. Формы витамина В₁

Витамин В₁ — является органическим гетероциклическим соединением (рис. 2).

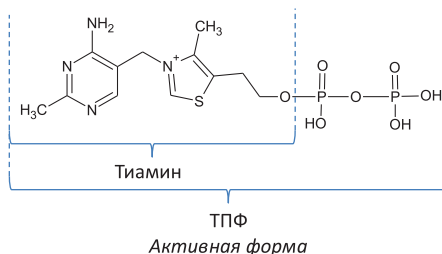


Рис. 2. Строение витамина В₁

Витамин В₁ участвует в обмене углеводов, являясь:

- коферментом пируватдегидрогеназного комплекса (рис. 3):
 - 3 фермента:
 - ◊ пируватдекарбоксилаза;
 - ◊ дигидролипоилтрансацилаза;
 - ◊ дигидролипоилдегидрогеназа;
 - 5 реакций;
- коферментом α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса (рис. 4); аналогичен по составу и функциям пируватдегидрогеназному комплексу. Задействовано 3 фермента:
 - α -кетоглутаратдекарбоксилаза;
 - дигидролипоилтрансукцинилаза;
 - дигидролипоилдегидрогеназа;
- коферментом транскетолазы (пентозофосфатный путь обмена углеводов), рис 5.

Ход реакции витамина В₁ как кофермента пируватдегидрогеназного комплекса:

- 1) карбоксильная группа пирувата отщепляется в виде CO₂. Остаток молекулы пирувата присоединяется к ТПФ в виде гидроксипропановой группы;
- 2) гидроксипропановая группа окисляется до ацетильной, высвободившиеся атомы водорода восстанавливают мостик S — S липоамида в составе фермента до двух групп — SH;
- 3) ацетильный остаток переносится на дигидролипоамид, а затем — на коэнзим А, или КоА, (пантотеновая кислота, витамин В₅) с образованием ацетил-КоА;
- 4) дигидролипоамид окисляется до липоамида, который снова вступает в реакцию 2, и атомы водорода восстанавливают кофермент флавинадениндинуклеотид окисленный (ФАД);
- 5) кофермент никотинамидадениндинуклеотид окисленный (НАД) окисляет флавинадениндинуклеотид восстановленный (ФАДН₂), превращаясь в никотинамидадениндинуклеотид восстановленный (НАДН/Н⁺).

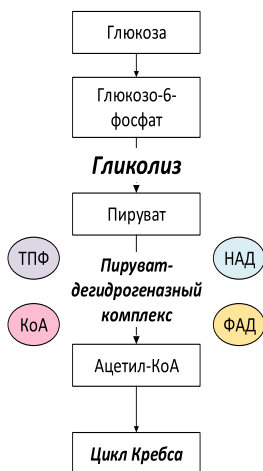


Рис. 3. Пируватдегидрогеназный комплекс

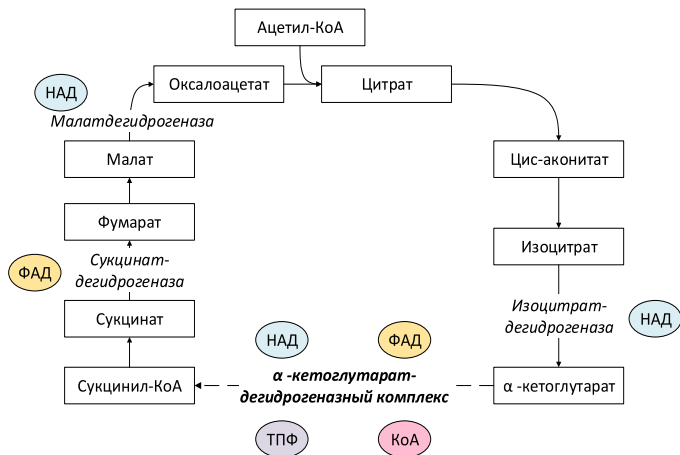


Рис. 4. α-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс

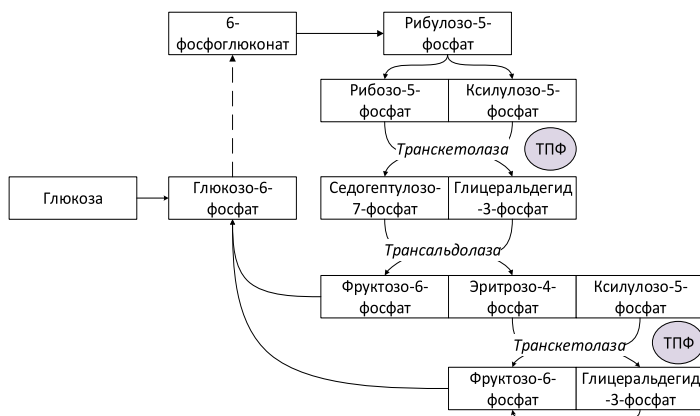


Рис. 5. Пентозофосфатный путь

1.1.3. Авитаминоз витамина В₁

Этиология:

- потребление полированного риса;
- алкоголизм;
- диализ;
- хроническая почечная недостаточность;
- генетические дефекты абсорбции.

Заболевания, вызванные недостатком витамина В₁:

- бери-бери; формы:
 - сухая форма — полинейропатии;
 - влажная форма — поражение миокарда;
- энцефалопатия Вернике; этиология — нарушение всасывания тиамина при алкоголизме; клиника:
 - внезапная спутанность сознания;
 - офтальмоплегия;
 - нистагм;
 - атаксия;
- синдром Вернике-Корсакова; является практически необратимым осложнением энцефалопатии Вернике; клиника:

- конфабуляции;
- фиксационная амнезия;
- ретроградная амнезия;
- синдром Роджерса; этиология — мутация гена мембранного переносчика тиамин по аутосомно-рецессивному типу наследования; клиника:
 - тиаминзависимая мегалобластная анемия;
 - нейросенсорная тугоухость;
 - сахарный диабет.

1.1.4. Препараты витамина В₁

Таблица 2

Фармакокинетика и применение препаратов витамина В₁

Препарат	Фармакокинетика	Применение
Тиамин — раствор для внутримышечного введения	Гидрофильное соединение, низкая биодоступность при приеме внутрь	Раствор для внутримышечного введения. Лечение состояний, связанных с дефицитом витамина В ₁ : бери-бери, энцефалопатия Вернике, моно- и полинейропатии
Бенфотиамин — жирорастворимое производное тиамин, входит в состав комплексных витаминных препаратов	Липофильное соединение, высокая биодоступность. В стенке кишечника дефосфорилируется, превращаясь в S-бензоилтиамин, затем дебензоилируется, превращаясь в тиамин	В составе комплексных препаратов. Неврологические заболевания при подтвержденном дефиците витамина В ₁
Кокарбоксилаза — химический аналог ТПФ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения	Гидрофильное соединение, низкая биодоступность при приеме внутрь	Только в комплексной терапии. Печеночная и почечная недостаточность; диабетическая кома, прекома; диабетический кетоацидоз; хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма; периферические невриты

Побочные эффекты:

- введение даже больших доз не оказывает видимого действия;
- болезненность в месте введения;
- псевдоаллергические реакции.

Особенности взаимодействия:

- не следует смешивать с другими препаратами в одном шприце;
- не рекомендуется парентеральное введение с витаминами B₆ и B₁₂.

1.1.5. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин B₁?
2. Какие пищевые источники содержат витамин B₁?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина B₁?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина B₁?
5. Какие существуют препараты витамина B₁?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у препаратов витамина B₁?

1.1.6. Тестовые задания

1. Из предложенного выберите препарат витамина B₁:
 - a) Цианокобаламин;
 - b) Тиамин;
 - c) Рибофлавин;
 - d) Токоферола ацетат.
2. Из предложенного выберите препарат витамина B₁:
 - a) Ниацин;
 - b) Аденозилкобаламин;
 - c) Бенфотиамин;
 - d) Пиридоксин.
3. Выберите активную форму витамина B₁:
 - a) тиамин;

- b) ТПФ;
 - c) никотиновая кислота;
 - d) никотиनाмидадениндинуклеотид.
4. Выберите из предложенного препарат витамина В₁, имеющий высокую биодоступность при приеме внутрь:
- a) Тиамин;
 - b) Бенфотиамин;
 - c) Оксикобаламин;
 - d) Пиридоксин.
5. Выберите из предложенного биохимическую роль витамина В₁:
- a) участие в обмене липидов;
 - b) участие в обмене углеводов;
 - c) участие в обмене аминокислот;
 - d) участие в обмене нуклеиновых кислот.
6. Выберите из предложенного биохимическую роль витамина В₁:
- a) кофермент трасальдолазы;
 - b) кофермент аспартатаминотрансферазы (АСТ);
 - c) кофермент метилмалонил-КоА-мутаза;
 - d) кофермент транскетолазы.
7. Выберите из предложенного биохимическую роль витамина В₁:
- a) кофермент пируватдегидрогеназного комплекса;
 - b) кофермент изоцитрат-дегидрогеназы;
 - c) кофермент цитратсинтазы;
 - d) кофермент сукцинатдегидрогеназы.
8. Выберите из предложенного биохимическую роль витамина В₁:
- a) кофермент трансальдолазы;
 - b) кофермент реакций гликолиза;
 - c) кофермент α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса;
 - d) кофермент ДОФА-декарбоксилазы.
9. Выберите из предложенного витамин, активная форма которого является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса:
- a) В₁;
 - b) В₂;

- c) B₆;
- d) B₁₂.

10. Выберите из предложенного витамин, активная форма которого является коферментом α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса:

- a) тиамин;
- b) рибофлавин;
- c) пиридоксин;
- d) кобаламин.

11. Выберите из предложенного витамин, активная форма которого участвует в реакциях неокислительной стадии пентозофосфатного пути обмена углеводов:

- a) ниацин;
- b) кобаламин;
- c) тиамин;
- d) рибофлавин.

12. Выберите из предложенного процесс, в котором принимает участие тиамин:

- a) окислительное декарбоксилирование пирувата в ацетил-КоА;
- b) окисление жирных кислот с нечетным числом атомов углерода (изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА);
- c) окисление НАДН/Н⁺ в цепи окислительного фосфорилирования;
- d) конъюгация ацетил-КоА с щавелевоуксусной кислотой с образованием лимонной кислоты.

13. Выберите из предложенного процесс, в котором принимает участие тиамин:

- a) окислительная стадия пентозофосфатного пути обмена углеводов;
- b) неокислительная стадия пентозофосфатного пути обмена углеводов;
- c) аэробный гликолиз;
- d) β -окисление жирных кислот.

14. Выберите из предложенного специфическую патологию, развивающуюся при дефиците тиамина:

- a) пеллагра;
- b) синдром Корсакова;
- c) пернициозная анемия;
- d) гемералопия.

15. Выберите из предложенного специфическую патологию, развивающуюся при дефиците тиамина:

- a) пеллагра;
- b) бери-beri;
- c) цинга;
- d) макроцитарная анемия.

16. Выберите из предложенного основное клиническое проявление сухой формы бери-beri:

- a) нейропатия;
- b) кровоточивость;
- c) анемия;
- d) ангулярный стоматит.

17. Выберите из предложенного основное клиническое проявление влажной формы бери-beri:

- a) расшатывание зубов;
- b) диарея;
- c) дерматит;
- d) сердечная недостаточность.

18. Выберите из предложенного показание к применению тиамин:

- a) пеллагра;
- b) цинга;
- c) бери-beri;
- d) пернициозная анемия.

19. Выберите из предложенного показание к применению тиамин:

- a) энцефалопатия Вернике;
- b) пеллагра;
- c) установленный дефицит витамина В₆;
- d) макроцитарная анемия.

20. Выберите из предложенного показание к применению тиамина:

- a) синдром Корсакова;
- b) установленный дефицит витамина В₂;
- c) установленный дефицит витамина В₆;
- d) угревая сыпь.

1.2. Витамин В₂

Витамин В₂ также называется рибофлавином.

1.2.1. Общая информация о витамине В₂

Историческая справка:

- ◇ 1879 год — выделение желтых пигментов из разных тканей (флавины);
- ◇ 1932 год — О. Варбург и В. Кристиан обнаружили в дрожжевых грибах фермент желтого цвета, пигмент которого схож с В₂;
- ◇ 1933 год — разделение витамина В на В₁ (тиамин) и В₂ желтого цвета;
- ◇ 1935 год — П. Карер и Р. Кун синтезировали витамин В₂.

Пищевые источники:

- животные источники:
 - печень и почки;
 - яйца;
- грибы;
- растительные источники:
 - крупы;
 - отруби.

1.2.2. Биохимическая роль витамина В₂

Формы:

- неактивная — рибофлавин;
- активные:
 - флавинмонопнуклеотид (ФМН);
 - ФАД;

- активирующий фермент — флавинокиназа;
- рибофлавин + аденозинтрифосфат (АТФ) → ФМН + аденозиндифосфат (АДФ);
- ФМН + АТФ → ФАД + неорганический пирофосфат.

В основе молекулы лежит гетероциклическое соединение — изоаллоксазин (сочетание бензольного, пиразинового и пиримидинового колец), рис. 6.

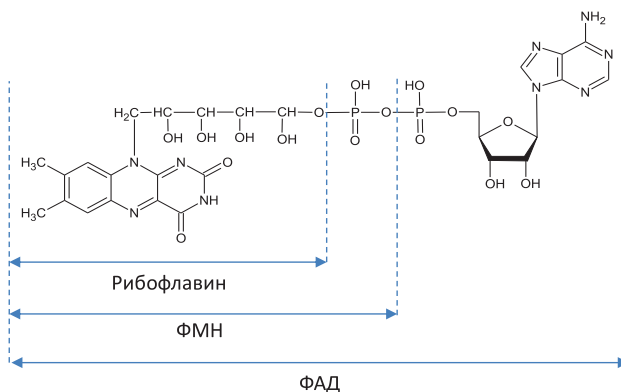


Рис. 6. Строение витамина В₂

Витамин В₂ выполняет биохимическую роль, являясь:

- коферментом флавопротеинов (оксидоредуктаз), рис. 7; функция — окислитель (акцептор электронов);
- коферментом пируватдегидрогеназного комплекса (рис. 8);
 - 3 фермента:
 - ◇ пируватдекарбоксилаза;
 - ◇ дигидролипоилтрансацилаза;
 - ◇ дигидролипоилдегидрогеназа;
 - 5 реакций;
- коферментом α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и сукцинатдегидрогеназы (цикл Кребса), рис. 9; задействованно 3 фермента:
 - α-кетоглутаратдекарбоксилаза;

- дигидролипоилтрансукцинилаза;
- дигидролипоилдегидрогеназа;
- коферментом ацил-КоА-дегидрогеназы (β -окисление жирных кислот), рис. 10;
- ФАДН₂ — субстратом цепи окислительного фосфорилирования в митохондриях; источники энергии:
 - II комплекс дыхательной цепи;
 - сукцинатдегидрогеназа цикла Кребса;
 - сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза.
- коферментом ксантиноксидазы (утилизация пуриновых азотистых оснований), рис. 11.

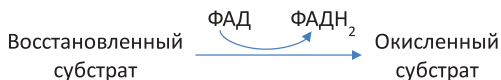


Рис. 7. Флавопротеины

Ход реакции витамина В₂ как кофермента пируватдегидрогеназного комплекса повторяет ход реакции витамина В₁ («1.1.2. Биохимическая роль витамина В₁»).

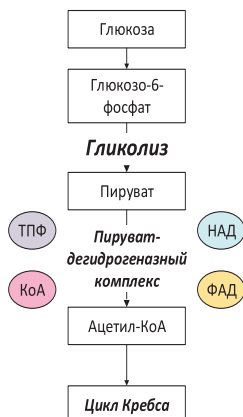
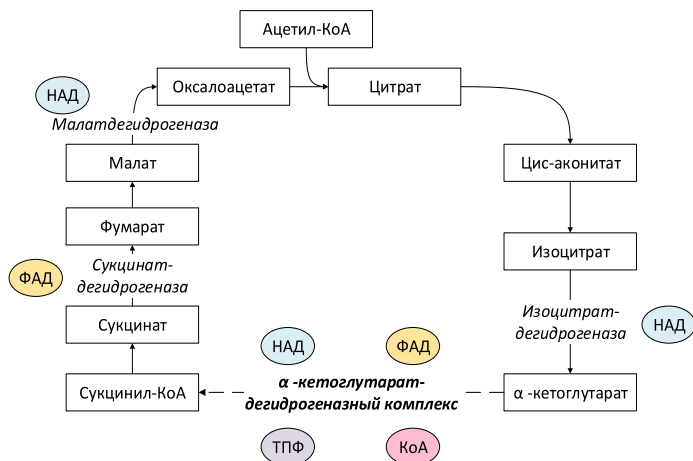
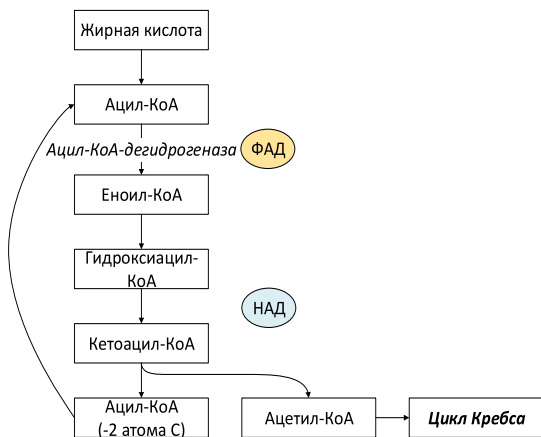


Рис. 8. Пируватдегидрогеназный комплекс

Рис. 9. α -кетоглутаратдегидрогеназный комплексРис. 10. ацил-КоА-дегидрогеназа
(β -окисление жирных кислот)

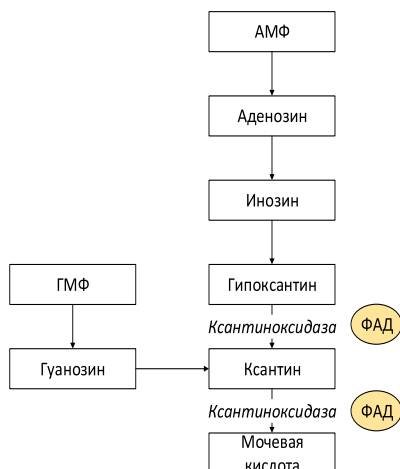


Рис. 11. Ксантиноксидаза (утилизация пуриновых азотистых оснований)

Поставка электронов в цепь окислительного фосфорилирования с помощью коферментов ФАД (витамин В₂) и НАД (витамин В₃), рис. 12:

1. I комплекс дыхательной цепи.

НАДН/Н⁺-дегидрогеназа

Окисляет 1 молекулу НАДН/Н⁺, передает электроны на коэнзим Q; выделяющаяся энергия тратится на трансмембранный перенос 4 протонов.

Реакция: $\text{НАДН/Н}^+ + \text{Q} = \text{НАД}^+ + \text{QH}_2$.

2. II комплекс дыхательной цепи.

Сукцинатдегидрогеназа, сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза

Дегидрирует сукцинат, формируя фумарат, передает атомы водорода на ФАД, восстанавливая его до ФАДН₂, далее передает атомы водорода с ФАДН₂ на коэнзим Q; трансмембранного переноса протонов не происходит.

Реакция: $\text{сукцинат} + \text{ФАД} + \text{Q} = \text{фумарат} + \text{ФАД} + \text{QH}_2$.

3. III комплекс дыхательной цепи.

Убихинол-цитохром c-оксидоредуктаза

Окисляет 1 молекулу убихинола (восстановленного убихинона), электроны восстанавливают 2 цитохрома С; энергия тратится на трансмембранный перенос 8 электронов.

Реакция: $\text{QH}_2 + 2 \text{ цитохром С (окисленный)} = \text{Q} + 2 \text{ цитохром С (восстановленный)} + 2 \text{ H}^+$.

4. IV комплекс дыхательной цепи.

Цитохром с-оксидаза

Окисляет 4 цитохрома С, электроны передает кислороду, образуется вода; энергия тратится на трансмембранный перенос 8 электронов.

Реакция: $4 \text{ цитохром С (восстановленный)} + 4 \text{ H}^+ + \text{O}_2 = 4 \text{ цитохром С (окисленный)} + 2 \text{ H}_2\text{O}$.

5. V комплекс дыхательной цепи.

АТФ-синтаза

Протоны проходят из трансмембранного пространства обратно в матрикс через поры фермента, градиент падает; энергия тратится на формирование макроэргической связи АТФ.

Реакция: $\text{АДФ} + \text{неорганический фосфат} = \text{АТФ} + \text{H}_2\text{O}$.

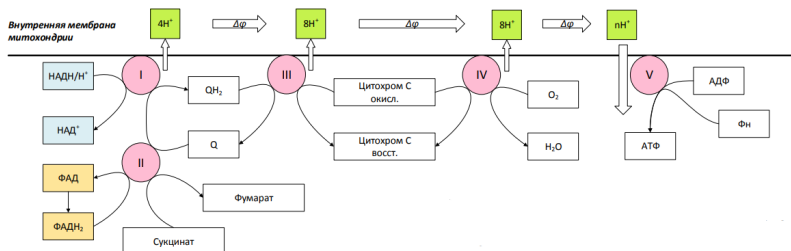


Рис. 12. Поставка электронов
в цепь окислительного фосфорилирования

1.2.3. Авиитаминоз витамина В₂

Характеристика авитаминоза:

- эпителиодистрофии:
 - ангулярный стоматит, хейлит, глоссит, фарингит;

- себорейный дерматит;
- анемия:
 - нормоцитарная нормохромная гипорегенераторная;
 - нейтропении;
- изолированный авитаминоз — редко.

1.2.4. Препараты витамина В₂

Основные препараты:

- Рибофлавин-моноклеотид (раствор для внутримышечного введения);
- входит в состав комплексных витаминных препаратов.

Применение:

- гипо- и авитаминоз В₂;
- в комплексной терапии дерматологических заболеваний.

Побочные эффекты:

- окрашивание мочи в желтый цвет;
- болезненность в месте введения;
- редкие аллергические реакции;
- даже в больших дозах не оказывает видимого эффекта.

1.2.5. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин В₂?
2. Какие пищевые источники содержат витамин В₂?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина В₂?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина В₂?
5. Какие существуют препараты витамина В₂, их показания и побочные эффекты?

1.2.6. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного препарат витамина В₂:
 - а) Тиамин;
 - б) Рибофлавин-моноклеотид;

- c) Никотиновая кислота;
 - d) Пиридоксин.
2. Выберите из предложенного химическое наименование витамина В₂:
- a) рибофлавин;
 - b) ниацин;
 - c) пиридоксин;
 - d) токоферол.
3. Выберите из предложенного активную форму витамина В₂:
- a) рибофлавин;
 - b) тиамин;
 - c) ТПФ;
 - d) флавинадениндинуклеоид.
4. Выберите из предложенного активную форму витамина В₂:
- a) ФМН;
 - b) никотинадениндинуклеотидфосфат;
 - c) ТПФ;
 - d) пиридоксальфосфат (ПирФ).
5. Из предложенного выберите кофермент, являющийся активной формой витамина В₂:
- a) НАД⁺;
 - b) никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺);
 - c) ФАД;
 - d) КоА.
6. Из предложенного выберите кофермент, являющийся активной формой витамина В₂:
- a) НАД;
 - b) НАДФ;
 - c) НАДН/Н⁺;
 - d) ФМН.
7. Из предложенного выберите витамин, необходимый для построения кофермента ФАД:
- a) ниацин;

- b) тиамин;
- c) рибофлавин;
- d) пиридоксин.

8. Из предложенного выберите витамин, необходимый для построения кофермента ФМН:

- a) ниацин;
- b) пиридоксин;
- c) тиамин;
- d) рибофлавин.

9. Выберите из предложенного биохимическую роль коферментов ФАД и ФМН:

- a) коферменты трансаминаз;
- b) коферменты декарбоксилаз;
- c) коферменты гидролаз;
- d) коферменты оксидоредуктаз.

10. Выберите из предложенного фермент, в качестве кофермента использующий ФАД:

- a) АСТ;
- b) ДОФА-декарбоксилаза;
- c) глутаматдекарбоксилаза;
- d) сукцинатдегидрогеназа.

11. Выберите из предложенного биохимическую роль ФАД:

- a) кофермент АСТ и аланинаминотрансфераза;
- b) участие в реакциях гликолиза;
- c) кофермент пируватдегидрогеназного комплекса;
- d) кофермент изоцитратдегидрогеназы.

12. Выберите из предложенного биохимическую роль восстановленного кофермента ФАД (ФАДН₂):

- a) окисление НАДН/Н⁺;
- b) передача электронов в цепь окислительного фосфорилирования;
- c) кофермент АТФ-синтазы;
- d) участие в реакциях пентозофосфатного пути обмена углеводов.

13. Выберите из предложенного биохимическую роль восстановленного кофермента ФАД:

- a) участие в декарбоксилировании аминокислот;
- b) участие в гликолизе;
- c) участие в β -окислении жирных кислот;
- d) участие в глюконеогенезе.

14. Выберите из предложенного показание к применению препаратов витамина В₂:

- a) установленный дефицит пиридоксина;
- b) установленный дефицит рибофлавина;
- c) пеллагра;
- d) бери-бери.

15. Выберите из предложенного побочный эффект препаратов, содержащих рибофлавин:

- a) покраснение лица;
- b) ортостатическая гипотензия;
- c) окрашивание мочи в желтый цвет;
- d) оксалурия.

1.3. Витамин В₃

Витамин В₃ также называется никотиновой кислотой.

1.3.1. Общая информация о витамине В₃

Историческая справка:

- ◇ 1867 год — К. Губер — окисление никотина хромовой кислотой;
- ◇ 1873 год — Х. Вайдел — окисление никотина азотной кислотой;
- ◇ 1914 год — К. Функ связал пеллагру у жителей Италии и Северной Америки с дефицитом неизвестного нутриента;
- ◇ 1920-е годы — Д. Гольдбергер — предотвращение пеллагры при добавлении в рацион свежего мяса, яиц и молока;
- ◇ 1937 год — В. Элвейдж — идентичность никотиновой кислоты и витамина РР.

Пищевые источники:

- синтез из триптофана:
 - печень/кишечная флора;
 - витамины B_2 , B_6 ;
- животные белки (печень, мясо, рыба, птица);
- некоторые растительные белки (орехи, бобы, крупы);
- кукуруза содержит мало триптофана, а витамин РР в ней связан с белками.

1.3.2. Биохимическая роль витамина B_3

Формы:

- неактивные:
 - никотиновая кислота;
 - никотинамид (образуется при распаде $НАД^+$);
- активные:
 - $НАД^+$;
 - $НАДФ^+$.

По химическому строению никотиновая кислота является β -пиридинкарбоновой, или пиридин-3-карбоксиловой, кислотой (рис. 13).

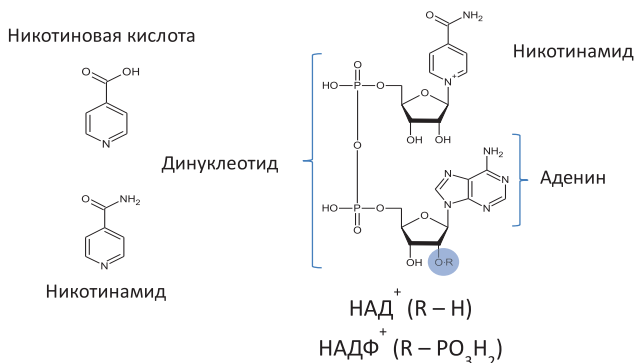


Рис. 13. Строение витамина B_3

Синтез НАД⁺ и НАДФ⁺ (рис. 14). Источники:

- экзогенная никотиновая кислота;
- триптофан.

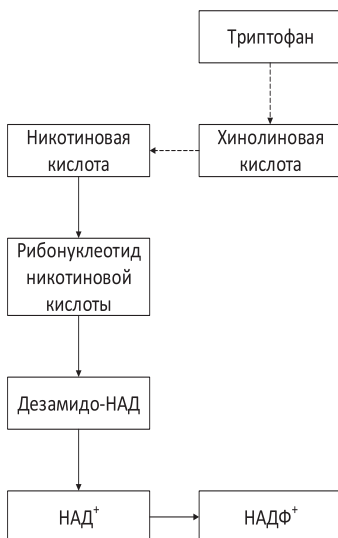


Рис. 14. Синтез НАД⁺ и НАДФ⁺ с участием витамина В₃

Биохимическая функция (рис. 15):

- НАД⁺ и НАДФ⁺ — коферменты оксидоредуктаз;
- роль — акцепторы электронов (окислители).

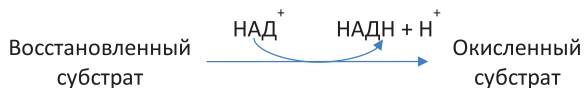


Рис. 15. Биохимическая функция

Биохимическая роль НАД⁺:

- гликолиз: 3-фосфоглицеральдегид-дегидрогеназа;

- пируватдегидрогеназный комплекс: дигидролипоилдегидрогеназа;
- цикл Кребса:
 - изоцитратдегидрогеназа;
 - α -кетоглутарат-дегидрогеназный комплекс;
 - малатдегидрогеназа.
- β -окисление жирных кислот: гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа.

Биохимическая роль НАДФ⁺: пентозофосфатный путь (окислительный этап):

- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа;
- 6-фосфоглюконатдегидрогеназа.

Дыхательная цепь. Восстановленный НАДН/Н⁺ — субстрат цепи окислительного фосфорилирования в митохондриях; источники энергии:

- I комплекс дыхательной цепи;
- НАДН/Н⁺-дегидрогеназа.

Материал о поставке электронов в цепь окислительного фосфорилирования с помощью коферментов ФАД (витамин В₂) и НАД (витамин В₃) содержится в подглаве «1.2.2. Биохимическая роль витамина В₂».

1.3.3. Авитаминоз витамина В₃

Этиология:

- алиментарная недостаточность: преобладание кукурузы в рационе;
- болезнь Хартнупа: генетический дефект транспортных систем некоторых аминокислот, в т. ч. триптофана;
- применение авитаминов: изониазид — противотуберкулезное средство, гидразид изоникотиновой кислоты — структурный аналог ниацина.

Клиническая картина — пеллагра — специфический авитаминоз В₃ (синдром трех «д»):

- диарея;

- дерматит;
- деменция.

1.3.4. Препараты витамина В₃

Основные препараты:

- Никотиновая кислота — таблетки, раствор для инъекций;
- никотинамид — в составе комбинированных препаратов.

Применение:

- пеллагра;
- болезнь Хартнупа;
- в комплексной терапии — ишемический инсульт, облитерирующие заболевания сосудов конечностей.

Побочные эффекты:

- симптомы вазодилатации — гиперемия кожи, верхней половины туловища, ортостатическая гипотензия, коллапс;
- жировая дистрофия печени, ферментемия;
- гиперурикемия;
- аллергические реакции;
- болезненность в месте введения.

Гиполипидемическое действие: в высоких дозах снижает концентрацию общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности, триглицеридов сыворотки, однако для лечения дислипидемий сегодня не используется по причине низкой эффективности и наличию выраженных побочных эффектов.

1.3.5. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин В₃?
2. Какие пищевые источники содержат витамин В₃?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина В₃?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина В₃?
5. Какие существуют препараты витамина В₃?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у препаратов витамина В₃?

7. В чем заключается гипополипидемическое действие витамина B_3 ?
8. Какие существуют антивитамины витамина B_3 ?

1.3.6. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного соединения, проявляющее свойства витамина B_3 :

- a) тиамин;
- b) никотин;
- c) никотиновая кислота;
- d) рутин.

2. Выберите из предложенного химическое название витамина B_3 :

- a) никотин;
- b) рутин;
- c) кобаламин;
- d) ниацин.

3. Выберите из предложенного активную форму витамина B_3 :

- a) ТПФ;
- b) ФАД;
- c) пиридоксамин;
- d) НАД.

4. Выберите из предложенного активную форму витамина B_3 :

- a) НАДФ;
- b) ФМН;
- c) ФАД;
- d) никотиновая кислота.

5. Из предложенного выберите витамин, участвующий в построении кофермента НАД⁺:

- a) B_1 ;
- b) B_2 ;
- c) B_3 ;
- d) B_6 .

6. Из предложенного выберите витамин, участвующий в построении кофермента НАДФ⁺:

- a) ниацин;
- b) тиамин;
- c) пиридоксин;
- d) рибофлавин.

7. Из предложенного выберите вещество, из которого в организме синтезируется витамин В₃:

- a) серотонин;
- b) гистидин;
- c) триптофан;
- d) глицин.

8. Из предложенного выберите витамин, который может быть синтезирован в организме из триптофана:

- a) тиамин;
- b) рибофлавин;
- c) ниацин;
- d) пиридоксин.

9. Из предложенного выберите класс ферментов, коферментом которых является НАД⁺:

- a) оксидоредуктазы;
- b) гидролазы;
- c) синтетазы;
- d) трансферазы.

10. Из предложенного выберите процесс, требующий участия кофермента НАД⁺:

- a) гликолиз;
- b) изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА;
- c) декарбоксилирование аминокислот;
- d) конъюгация ацетил-КоА с щавелевоуксусной кислотой.

11. Выберите из предложенного витамин, необходимый для работы многих оксидоредуктаз:

- a) никотиновая кислота;

- b) биотин;
- c) кобаламин;
- d) пиридоксин.

12. Из предложенного выберите процесс, требующий участия кофермента НАД⁺:

- a) неокислительная стадия пентозофосфатного пути обмена углеводов;
- b) цикл Кребса;
- c) трансаминирование аминокислот;
- d) декарбоксилирование аминокислот.

13. Из предложенного выберите процессы, требующие участия кофермента НАД⁺:

- a) декарбоксилирование глутамата;
- b) β -окисление жирных кислот;
- c) окислительное декарбоксилирование пирувата;
- d) переаминирование аминокислот.

14. Из предложенного выберите процесс, требующий участия кофермента НАДФ⁺:

- a) цикл Кребса;
- b) трансаминирование аминокислот;
- c) окислительная стадия пентозофосфатного пути обмена углеводов;
- d) изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.

15. Из предложенного выберите витамины, участие которых требуется для работы пируватдегидрогеназного комплекса:

- a) тиамин;
- b) рибофлавин;
- c) ниацин;
- d) пиридоксин.

16. Из предложенного выберите витамины, участие которых требуется для работы α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса:

- a) пиридоксин;
- b) рибофлавин;

- c) тиамин;
 - d) никотиновая кислота.
17. Из предложенного выберите препарат витамина В₃:
- a) Тиамин;
 - b) Пиридоксин;
 - c) Никотиновая кислота;
 - d) Цианокобаламин.
18. Из предложенного выберите заболевание, развивающееся при дефиците витамина В₃:
- a) цинга;
 - b) гемералопия;
 - c) пеллагра;
 - d) пернициозная анемия.
19. Из предложенного выберите заболевание, развивающееся при дефиците витамина никотиновой кислоты:
- a) пеллагра;
 - b) бери-бери;
 - c) судорожный синдром у новорожденных;
 - d) гемералопия.
20. Из предложенного выберите основные клинические проявления дефицита витамина В₃:
- a) дерматит;
 - b) диарея;
 - c) кровоточивость;
 - d) деменция.
21. Выберите из предложенного авитаминоз, развивающийся при глубоком дефиците триптофана в пище:
- a) бери-бери;
 - b) цинга;
 - c) гемералопия;
 - d) пеллагра.
22. Выберите показание к назначению никотиновой кислоты:
- a) бери-бери;

- b) цинга;
 - c) пеллагра;
 - d) болезнь Паркинсона.
23. Выберите показание к назначению никотиновой кислоты:
- a) гиперлипидемии;
 - b) интоксикация изониазидом;
 - c) пеллагра;
 - d) макроцитарная анемия.
24. Выберите побочный эффект никотиновой кислоты:
- a) судорожный синдром;
 - b) покраснение верхней половины тела;
 - c) снижение лактации;
 - d) лекарственный паркинсонизм.
25. Выберите побочный эффект никотиновой кислоты:
- a) ортостатическая гипотензия;
 - b) гиперлипидемия;
 - c) «аспириновая» астма;
 - d) кровоточивость.

1.4. Витамин В₆

Витамин В₆ также называется пиридоксином.

1.4.1. Общая информация о витамине В₆

Историческая справка:

- ◇ 1936 год — П. Дьердь отделил от смеси витаминов группы В водорастворимый фактор, излечивавший дерматит у крыс;
- ◇ 1939 год — расшифровка структуры.

Пищевые источники:

- растительные источники:
 - зерновые проростки;
 - орехи;

- нешлифованный рис;
- животные источники:
 - печень;
 - яйца.

1.4.2. Биохимическая роль витамина В₆

Формы (активирующий фермент — пиридоксалькиназа):

- неактивные:
 - пиридоксин (спирт);
 - пиридоксаль (альдегид);
 - пиридоксамин (амин);
- активные:
 - ПирФ.

Витамин В₆ — собирательное название производных 3-гидрокси-2-метилпиридинов, обладающих биологической активностью пиридоксина (рис. 16).

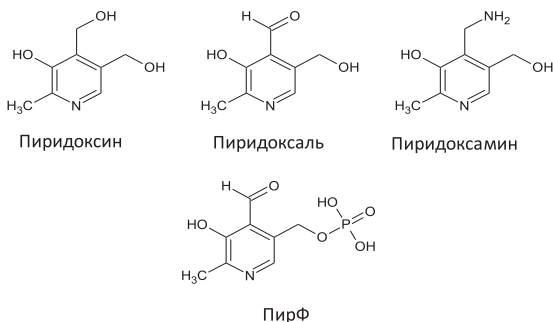


Рис. 16. Строение витамина В₆

Биохимическая роль:

- участие в обмене аминокислот:
 - общие пути:
 - ◇ трансаминирование (образование кетокислот), рис. 17;
 - ◇ декарбоксилирование (образование аминов), рис. 18, 19;

- частные пути:
 - ◇ катаболизм триптофана (рис. 18);
 - ◇ синтез гема (рис. 20);
- участие в углеводном обмене:
 - кофермент гликогенфосфорилазы (рис. 21).

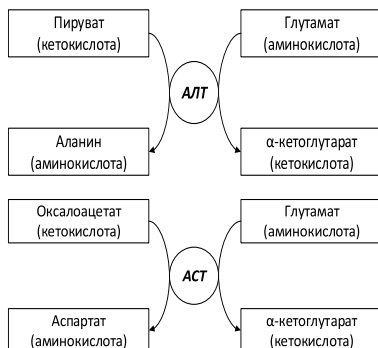


Рис. 17. Реакция трансаминирования

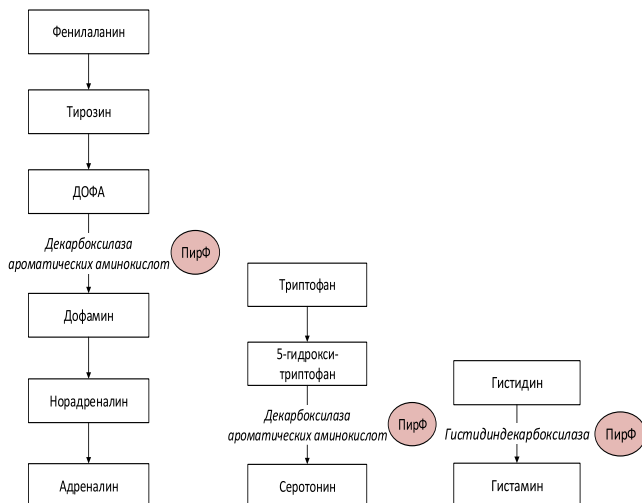


Рис. 18. Реакция декарбоксилирования (1)

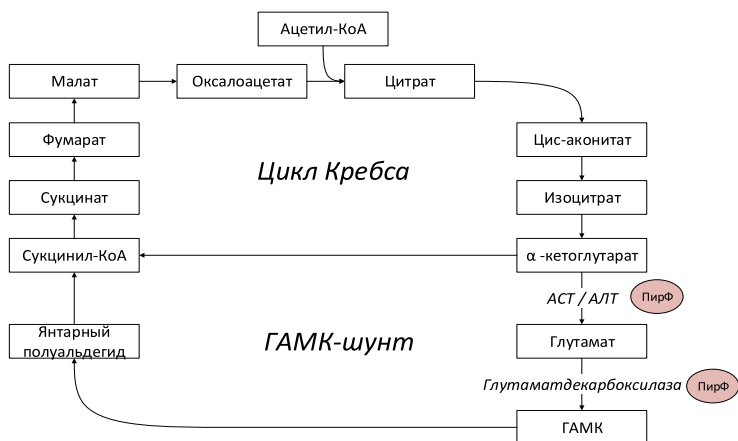


Рис. 19. Реакция декарбоксилирования (2)

ПирФ — кофермент δ-аминолевулинатсинтазы, необходимый для синтеза гемоглобина (HGB), рис. 20.

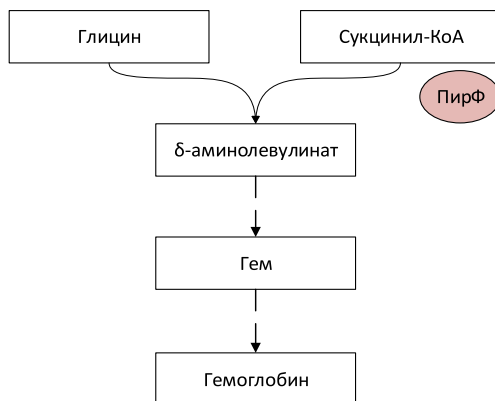


Рис. 20. Синтез гема

ПирФ — кофермент гликогенфосфорилазы (рис. 21).

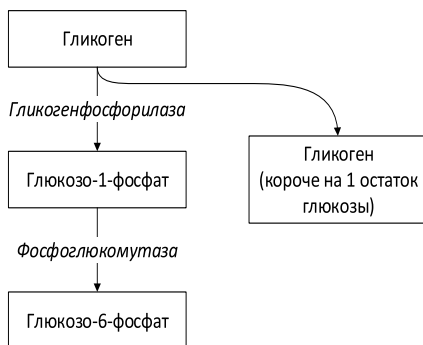


Рис. 21. Гликогенолиз

1.4.3. Авитаминоз витамина В₆

Этиология:

- алиментарная недостаточность;
- интоксикация антивитаминами.

Клиническая картина:

- симметричный дерматит, резистентный к терапии ниацином;
- судороги.

Авитаминоз В₆ редко протекает изолированно. Чаще — суб-клинически.

1.4.4. Антивитамины витамина В₆

Антивитаминами витамина В₆ являются следующие противотуберкулезные средства:

- препараты 1-й линии: Изониазид;
- препараты 2-й линии: Циклосерин, Теризидон, Этионамид.

Токсичность изониазида. Изониазид неферментативно конъюгирует с пиридоксалем, образуя гидразоны (рис. 22). Помимо этого, изониазид и его метаболиты являются ингибиторами пиридоксалькиназы.

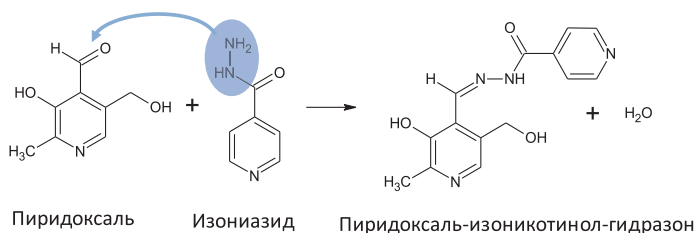


Рис. 22. Реакция конъюгации изониазида и пиридоксалья

Этиология:

- высокие дозы;
- стандартные дозы у «медленных ацетиляторов».

Патогенез:

- дефицит пиридоксина → дисфункция декарбоксилаз, транс-аминаз;
- недостаток образования γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) — дисбаланс медиаторных систем.

Клиника:

- полинейропатии, парестезии;
- судороги, гиперрефлексия;
- эпилептические припадки;
- психозы.

1.4.5. Препараты витамина В₆

Основные препараты:

- Пиридоксин (монопрепарат) — раствор для инъекций, таблетки;
- в составе комбинированных препаратов:
 - комплексы витаминов группы В;
 - препараты магния;
 - противотуберкулезные препараты.

Применение:

- гипо- и авитаминоз В₆;

- пиридоксин-зависимая эпилепсия у новорожденных;
- профилактика и лечение нейротоксичности производных гидроксида изоникотиновой кислоты;
- в комплексной терапии — паркинсонизм, параличи, болезнь Литтла, моно- и полинейропатии и т. д.

Комплексы с пиридоксином:

- комплексы витаминов группы В: в комплексной терапии неврологических заболеваний;
- препараты магния: для повышения биодоступности магния.
- противотуберкулезные средства: профилактика нейротоксических эффектов.

Побочные эффекты:

- болезненность в месте введения;
- гиперсекреция соляной кислоты;
- подавление лактации;
- симптом «чулок» и «перчаток».

Особенности взаимодействия:

- фармацевтически несовместим с B_1 и B_{12} ;
- ослабляет действие леводопы (ускоряет ее периферическое декарбоксилирование);
- изониазид, циклосерин ослабляют действие витамина B_6 .

1.4.6. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин B_6 ?
2. Какие пищевые источники содержат витамин B_6 ?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина B_6 ?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина B_6 ?
5. Какие существуют препараты витамина B_6 ?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у препаратов витамина B_6 ?
7. Какие существуют авитамины у витамина B_6 ?
8. В чем заключается токсичность изониазида?

1.4.7. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного химическое наименование витамина В₆:
 - a) ниацин;
 - b) аскорбиновая кислота;
 - c) пиридоксин;
 - d) токоферол.
2. Выберите из предложенного активную коферментную форму витамина В₆:
 - a) НАД;
 - b) пиридоксамин;
 - c) ПирФ;
 - d) ТПФ.
3. Выберите из предложенного неактивную форму витамина В₆:
 - a) тиамин;
 - b) пиридоксин;
 - c) рибофлавин;
 - d) токоферол.
4. Выберите из предложенного неактивную форму витамина В₆:
 - a) пиридоксаль;
 - b) ретиналь;
 - c) токоферол;
 - d) ретинол.
5. Из предложенного выберите биохимическую роль витамина В₆:
 - a) обмен липидов;
 - b) обмен аминокислот;
 - c) обмен нуклеиновых кислот;
 - d) обмен макроэлементов.
6. Из предложенного выберите биохимический процесс, требующий присутствия витамина В₆ в активной форме:
 - a) трансаминирование аминокислот;
 - b) цикл Кребса;

- с) гликолиз;
 - д) пентозофосфатный путь обмена углеводов.
7. Выберите из предложенного биохимический процесс, требующий присутствия витамина В₆ в активной форме:
- а) цикл Кребса;
 - б) β-окисление жирных кислот;
 - с) аэробный гликолиз;
 - д) декарбоксилирование аминокислот.
8. Выберите фермент, работа которого требует участия витамина В₆:
- а) АСТ;
 - б) пируватдегидрогеназный ферментный комплекс;
 - с) изоцитратдегидрогеназа;
 - д) сукцинатдегидрогеназа.
9. Выберите фермент, работа которого требует участия витамина В₆:
- а) транскетолаза;
 - б) ацил-КоА-дегидрогеназа;
 - с) аланинаминотрансфераза;
 - д) метилмалонил-КоА-мутаза.
10. Выберите процесс, требующий присутствия витамина В₆:
- а) декарбоксилирование 5-гидрокситриптофана с образованием серотонина;
 - б) аэробный гликолиз;
 - с) анаэробный гликолиз;
 - д) окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием ацетил-КоА.
11. Выберите процесс, требующий присутствия витамина В₆:
- а) цикл Кребса;
 - б) окислительная стадия пентозофосфатного пути обмена углеводов;
 - с) неокислительная стадия пентозофосфатного пути обмена углеводов;
 - д) декарбоксилирование глутамата с образованием ГАМК.

12. Выберите процессы, требующие присутствия витамина В₆:
- a) β-окисление жирных кислот;
 - b) декарбоксилирование ДОФА с образованием дофамина;
 - c) трансаминирование аминокислот;
 - d) глюконеогенез.
13. Выберите процесс, осуществление которого требует наличия пиридоксина:
- a) аэробный гликолиз;
 - b) синтез δ-аминолевулиновой кислоты;
 - c) β-окисление жирных кислот;
 - d) изомеризация метилмалонил-КоА.
14. Выберите из предложенного витамин, участие которого необходимо для синтеза гема:
- a) В₆;
 - b) А;
 - c) Е;
 - d) С.
15. Выберите из предложенного витамин, активная форма которого является коферментом гликогенфосфорилазы:
- a) А;
 - b) В₁;
 - c) В₃;
 - d) В₆.
16. Выберите из предложенного препарат витамина В₆:
- a) Тиамин;
 - b) Кокарбоксилаза;
 - c) Пиридоксин;
 - d) Никотиновая кислота.
17. Выберите из предложенного вещество, являющееся анти-витамином пиридоксина:
- a) никотиновая кислота;
 - b) МТХ;
 - c) метформин;
 - d) изониазид.

18. Выберите из предложенного группу препаратов, часто вызывающих дефицит витамина В₆:

- a) цитостатики (Метотрексат, Циклофосфамид);
- b) противотуберкулезные средства (Изониаид, Циклосерин);
- c) противоэпилептические средства (Фенитоин, Вальпроевая кислота);
- d) нейролептики (Хлорпромазин, Галоперидол).

19. Из предложенного выберите патогенез поражения нервной системы при отравлении изониазидом:

- a) антагонизм с пиридоксином, нарушение образования ГАМК и нарушение ГАМК-ергического торможения в ЦНС;
- b) нарушение всасывания ФК в ЖКТ;
- c) блокада образования формил-тетрагидрофолиевой кислоты¹ и нарушение образования азотистых оснований ДНК быстро делящихся клеток;
- d) снижение образования желчных кислот и нарушение всасывания кобаламина в ЖКТ.

20. Выберите показание к применению пиридоксина:

- a) интоксикация изониазидом;
- b) макроцитарная анемия;
- c) передозировка противопаркинсонических препаратов;
- d) злокачественный нейролептический синдром.

21. Выберите показание к применению пиридоксина:

- a) интоксикация свинцом;
- b) порфирия;
- c) установленный дефицит витамина В₁;
- d) установленный дефицит витамина В₆.

22. Выберите показание к применению пиридоксина:

- a) эпилепсия;
- b) профилактика токсичности МТХ;
- c) профилактика токсичности производных гидразида изоникотиновой кислоты;
- d) язвенная болезнь желудка.

¹ ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота.

23. Выберите побочный эффект препаратов витамина В₆:
- a) эпилептические припадки;
 - b) фотосенсибилизация;
 - c) тератогенность;
 - d) торможение лактации.
24. Выберите побочный эффект препаратов витамина В₆:
- a) повышение кислотности желудочного сока;
 - b) тератогенез;
 - c) онкогенез;
 - d) судороги.
25. Выберите из предложенного макроэлемент, степень всасывания которого повышается при введении в комплексе с пиридоксином:
- a) кальций;
 - b) железо;
 - c) хром;
 - d) магний.

Глава 2. Витамин С

Витамин С также называется аскорбиновой кислотой.

2.1. Общая информация о витамине С

Историческая справка:

- ◇ XI–XV века — во время крестовых походов развивается авитаминоз С (цинга);
- ◇ XVI–XVIII века — пик заболеваемости у моряков;
- ◇ 1535 год — Ж. Картье ввел в рацион лимонный сок с целью лечения и профилактики цинги;
- ◇ XVII век — снижение заболеваемости (ввоз картофеля);
- ◇ 1747 год — эксперимент Линда — первое в мире клиническое рандомизированное исследование по изучению влияния продуктов на течение цинги; исследование продуктов:
 - яблочное вино;
 - купорос;
 - уксус;
 - морская вода;
 - апельсины;
 - лимоны;
 - чеснок;
 - горчица;
- ◇ 1795 год — указ о включении в рацион моряков сока лимона;
- ◇ 1907 год — А. Холст и Т. Фрелих — моделирование цинги у морских свинок;
- ◇ 1928 год — А. Сент-Дьердьи — выделение восстанавливающего вещества из капусты;
- ◇ 1932 год — У. Во и Ч. Кинг — идентичность лимонного сока с витамином С, синтез витамина С.

Пищевые источники — свежие растительные продукты:

- цитрусовые;
- помидоры;
- капуста;
- картофель;
- шиповник;
- сладкий перец.

Легко разрушается при нагревании.

2.2. Биохимическая роль витамина С

Химические свойства:

- является сильной кислотой;
- имеет 2 хиральных атома С, за счет чего проявляется оптическая активность (рис. 23);
- имеется 4 диастереомера:
 - L-аскорбиновая 1(L)-2(D) = витамин С;
 - L-изоаскорбиновая 1(L)-2(L);
 - D-аскорбиновая 1(D)-2(D);
 - D-изоаскорбиновая 1(D)-2(L) = эриторбовая.

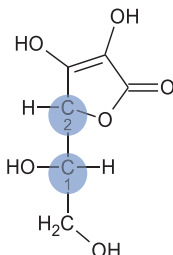


Рис. 23. Химическая формула витамина С

Биохимическая функция:

- сильный восстановитель (рис. 24);
- кофермент реакций гидроксилирования и амидирования.

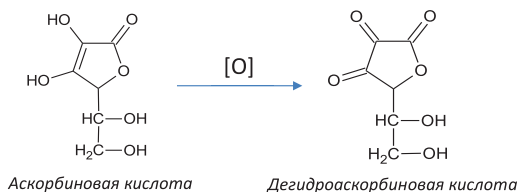


Рис. 24. Реакция окисления аскорбиновой кислоты

Биохимическая роль:

- синтез коллагена:
 - кофермент пролилгидроксилазы;
 - кофермент лизилгидроксилазы;
- синтез карнитина;
- синтез фолиновой кислоты из ФК;
- синтез катехоламинов;
- восстановление негемового трехвалентного железа.

Строение коллагена (рис. 25):

- 1) коллаген состоит из трипептидов — Гли — X — Y; X, Y — пролин/гидроксипролин, иногда — производные лизина;
- 2) 10 триплетов складываются в пептидные α -цепи;
- 3) пептидные α -цепи складываются в тройные спирали (тропоколлаген).

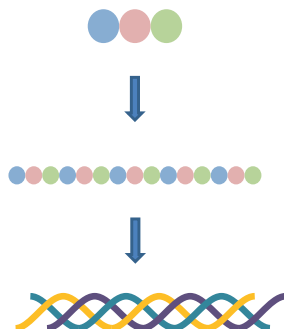


Рис. 25. Строение коллагена

Специфические аминокислоты образуются из стандартных аминокислот после их включения в первичную структуру α -цепей коллагена:

- пролин: гидроксипролин;
- лизин: гидроксизин, альлизин, гидроксизин.

Значение гидроксипролина. Пролин существует в двух конформациях (рис. 26):

- C_γ -эндо;
- C_γ -экзо.

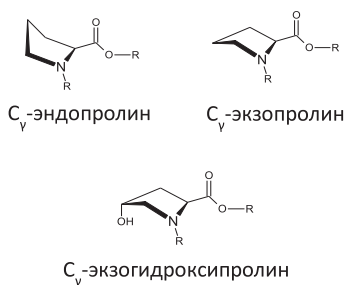
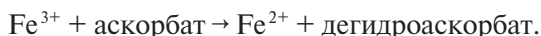


Рис. 26. Конформации пролина

Для образования коллагена пролин в γ -положении должен находиться в C_γ -экзо-конформации. Более стабильным является C_γ -экзогидроксипролин, который образуется путем гидроксилирования пролина, включенного в состав α -цепи. Фермент — пролил-4-гидроксилаза (рис. 27):

- $2\alpha 2\beta$ -тетрамер;
- содержит негемовое Fe^{2+} ;
- для проявления активности нужен α -кетоглутарат;
- в реакции В окисляется железо, фермент становится неактивным;
- аскорбиновая кислота восстанавливает железо, регенерируя фермент:



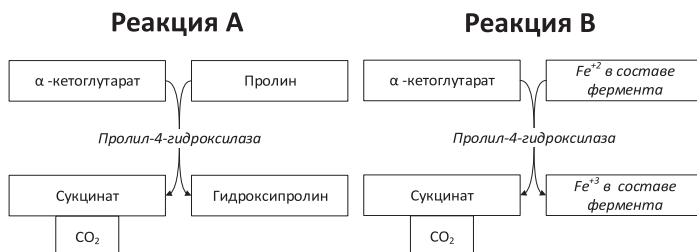


Рис. 27. Значение пролил-4-гидроксилазы

Производные лизина. Гидроксилизин образуется при гидроксировании лизина (рис. 28). Фермент — лизил-5-гидроксилаза:

- негемовое железо;
- декарбоксилирует глутамат;
- использует аскорбиновую кислоту для регенерации.

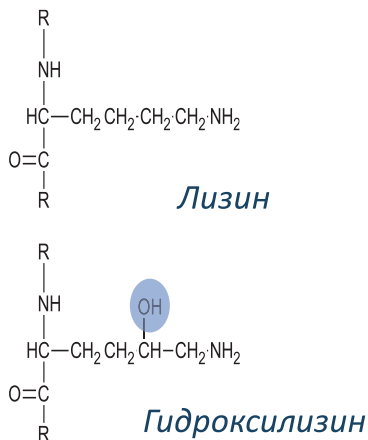


Рис. 28. Гидроксилирование лизина

Альлизин и гидроксиальлизин образуются при окислительном дезаминировании лизина и гидроксилизина (рис. 29). Фермент — лизилоксидаза.

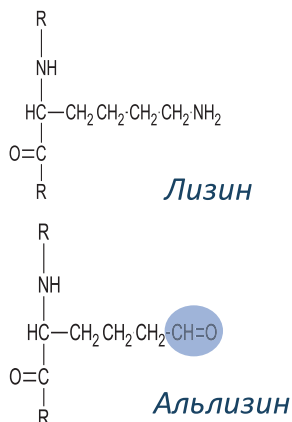


Рис. 29. Окислительное дезаминирование лизина и гидроксизина

Альдиминовая сшивка. Цепи соединяются путем образования специфических сшивок (рис. 30):

- альдиминовые (альлизин + лизин/гидроксизин);
- пиридинолиновые (альлизин + гидроксизин + гидрок-сиальлизин).

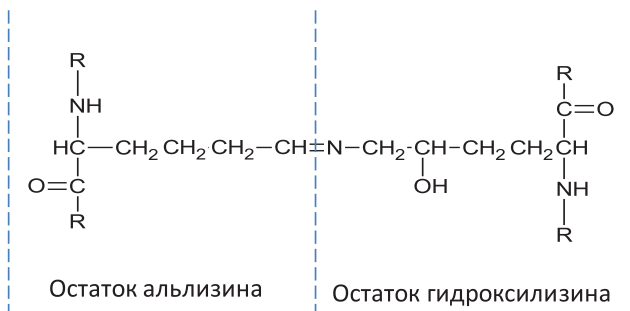


Рис. 30. Альдиминовая сшивка

2.3. Авитаминоз витамина С

Цинга — тяжелое заболевание, возникающее при дефиците витамина С, сопровождающееся нарушением образования коллагена.

Патогенез:

- дисфункция пролил-4-гидроксилазы — снижение стабильности коллагена;
- дисфункция лизил-4-гидроксилазы — нарушение образования сшивок коллагена.

Клиника:

- расшатывание зубов (дистрофия периодонта);
- кровоточивость: десневые, носовые кровотечения (дефекты стенки капилляров);
- плохое заживление ран;
- остеомалация, прекращение роста костной ткани;
- гипохромная анемия.

Современная распространенность:

- 1998 год — Университет Аризоны (Соединенные Штаты Америки) — 10 % студентов имели серьезную недостаточность витамина С, у двух — цинга;
- 2019 год — случай цинги в г. Екатеринбурге;
- 2021 год — 171 случай в Великобритании (средства массовой информации).

2.4. Препараты витамина С

Препараты:

- Аскорбиновая кислота:
 - раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
 - таблетки шипучие, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, драже;

- в комбинации с другими веществами:
 - аскорбиновая кислота + рутозид;
 - железа сульфат + аскорбиновая кислота;
 - препараты симптоматической терапии острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

Применение:

- гиповитаминоз С (цинга);
- необходимость дополнительного введения аскорбиновой кислоты:
 - парентеральное питание;
 - заболевания ЖКТ;
 - болезнь Аддисона.

Противопоказания к применению для высоких доз (более 500 мг):

- сахарный диабет;
- оксалурия;
- нефроуролитиаз;
- склонность к тромбозам.

Побочные эффекты:

- гипероксалурия, образование оксалатных камней;
- ulcerация слизистой оболочки ЖКТ;
- угнетение выделения инсулина, гипергликемия;
- тромбозы.

2.5. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин С?
2. Какие пищевые источники содержат витамин С?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина С?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина С?
5. Какие существуют препараты витамина С?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у препаратов витамина С?

2.6. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного соединения, проявляющее свойства витамина С:

- a) аскорбиновая кислота;
- b) эриторбовая кислота;
- c) дикетогулоновая кислота;
- d) изоаскорбиновая кислота.

2. Выберите из предложенного химическое наименование витамина С:

- a) ретиновая кислота (РК);
- b) ретиналь;
- c) аскорбиновая кислота;
- d) изоаскорбиновая кислота.

3. Выберите из предложенного биохимическую роль аскорбиновой кислоты:

- a) кофермент трансаминаз;
- b) кофермент гидроксилаз;
- c) кофермент декарбоксилаз;
- d) кофермент синтетаз.

4. Выберите из предложенного фермент, требующий наличия аскорбиновой кислоты:

- a) АСТ;
- b) ДОФА-декарбоксилаза;
- c) пролил-4-гидроксилаза;
- d) феррохелатаза.

5. Выберите из предложенного фермент, требующий наличия аскорбиновой кислоты:

- a) лизил-4-гидроксилаза;
- b) лизилоксидаза;
- c) АТФ-синтаза;
- d) НАДН/ H^+ -дегидрогеназа.

6. Выберите из предложенного процесс, требующий наличия аскорбиновой кислоты:

- a) образование гидроксипролина;
 - b) синтез АТФ;
 - c) фоторецепция;
 - d) аэробный гликолиз.
7. Выберите из предложенного процесс, требующий наличия аскорбиновой кислоты:
- a) гидроксирование остатков глутамина в составе коллагена;
 - b) гидроксирование остатков пролина в составе коллагена;
 - c) окислительная стадия пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы;
 - d) неокислительная стадия пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы.
8. Выберите из предложенного аминокислоты, для образования которых необходимо присутствие аскорбиновой кислоты:
- a) аспарагиновая кислота;
 - b) гистидин;
 - c) гидроксилизин;
 - d) гидроксипролин.
9. Выберите из предложенного витамин, дефицит которого приводит к образованию структурно нестабильного коллагена:
- a) В₁;
 - b) В₃;
 - c) А;
 - d) С.
10. Выберите из предложенного биохимическую роль витамина С:
- a) включение железа в состав гема;
 - b) восстановление железа в ЖКТ;
 - c) окисление железа в ЖКТ;
 - d) образование транспортной формы железа.
11. Выберите из предложенного препарат витамина С:
- a) Ретинола пальмитат;
 - b) Токоферола ацетат;
 - c) Цианокобаламин;
 - d) Аскорбиновая кислота.

12. Из предложенного выберите заболевание, развивающееся при дефиците витамина С:

- a) пеллагра;
- b) гемералопия;
- c) цинга;
- d) ангулярный стоматит.

13. Выберите из предложенного клиническое проявление цинги:

- a) кровоточивость;
- b) ночная слепота;
- c) деменция;
- d) полинейропатии.

14. Выберите из предложенного клиническое проявление цинги:

- a) тромбозы;
- b) расшатывание зубов;
- c) угревая сыпь;
- d) судороги.

15. Выберите из предложенного клинические проявления цинги:

- a) гипохромная анемия;
- b) ночная слепота;
- c) медленное заживление ран;
- d) гингивальные кровотечения.

16. Выберите из предложенного показание к применению аскорбиновой кислоты:

- a) подагра;
- b) гемералопия;
- c) полинейропатии;
- d) цинга.

17. Выберите из предложенного показание к применению аскорбиновой кислоты:

- a) дефицит витамина С при парентеральном питании;
- b) бери-бери;

- c) пеллагра;
 - d) аллергические дерматиты.
18. Выберите из предложенного конечный продукт катаболизма аскорбиновой кислоты:
- a) щавелевая кислота (оксалат);
 - b) щавелевоуксусная кислота (оксалоацетат);
 - c) ацетоуксусная кислота (ацетоацетат);
 - d) янтарная кислота (сукцинат).
19. Выберите из предложенного побочный эффект аскорбиновой кислоты:
- a) кровотечения;
 - b) оксалурия;
 - c) тромбоцитопения;
 - d) гиперемия лица.
20. Выберите из предложенного противопоказание к назначению аскорбиновой кислоты:
- a) нефролитиаз;
 - b) сопутствующий дефицит витамина В₁₂;
 - c) анемия;
 - d) бронхиальная астма.

Глава 3. Витамин А

Витамин А — совокупность липофильных соединений, участвующих в процессе световосприятия, регуляции дифференцировки и пролиферации эпителиев, включающая:

- ретинол и его природные производные (природные ретиноиды);
- синтетические ретиноиды.

3.1. Общая информация о витамине А

Историческая справка:

- около 1500 года до н. э. — в Древнем Египте описана куриная слепота (гемералопия);
- Гиппократ (460–370 года до н. э.) — использование говяжьей печени;
- 1865 год — описание «бразильской офтальмии», поражавшей истощенных рабов;
- 1913 год — опыт двух исследовательских групп (Э. МакКоллум и М. Дейвис (Висконсинский университет), Т. Осборн и Л. Мендель (Йельский университет)): крысы, получавшие из жиров только сало, демонстрировали ксерофтальмию, которую излечивало сливочное масло и рыбий жир;
- 1931 год — П. Каррер — расшифровка химической структуры витамина А (Нобелевская премия, 1937 год);
- 1967 год — Дж. Уолд, Х. Хартлайн, Р. Гранит — изучение роли витамина А в зрении (Нобелевская премия, 1967 год).

Функции витамина А:

- участие в процессе световосприятия;
- регуляция дифференцировки и пролиферации тканей (особенно эпителиальных).

Разные формы витамина А имеют разные функции (рис. 31).

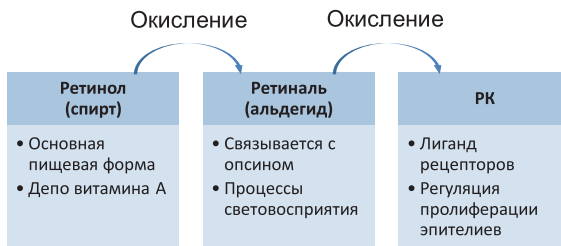


Рис. 31. Функции природных ретиноидов

3.2. Биохимическая роль ретинола

Ретинол — первичный спирт, включающий β -ионовое кольцо и два остатка изопрена. За счет системы сопряженных двойных связей обладает способностью превращаться в радикалы. Для него характерна цис-трансизомерия. Синтетический ретинол — полностью трансизомер (рис. 32).

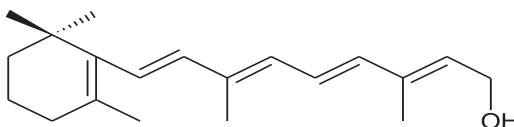


Рис. 32. Транс-ретинол

Пищевые источники:

- до 90 % — эфиры (пальмитат);
- печень;
- сливочное масло;
- сыр;
- цельное молоко;
- яичный желток;
- рыба жирных сортов.

Всасывание и транспорт. В пище представлен в виде смеси изомеров, в результате чего всасывание и транспорт ретинола пред-

ставлены цепочкой биохимических реакций. В основе находятся превращения ретинола и ретинола пальмитата друг в друга на каждом этапе цепочки всасывания и транспортировки до достижения клеточного депо (рис. 33).

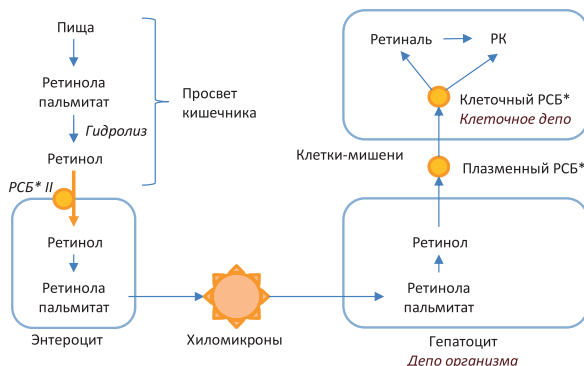


Рис. 33. Всасывание и транспорт ретинола
(прим.: * — ретинол-связывающий белок)

3.3. Биохимическая роль ретиналя

Ретиналь — альдегидная форма витамина А, образующаяся в клетках при окислении ретинола. Для него характерна цис-трансизомерия. 11-цис-ретиноль (рис. 34) участвует в образовании родопсина светочувствительных клеток. В пище не содержится.

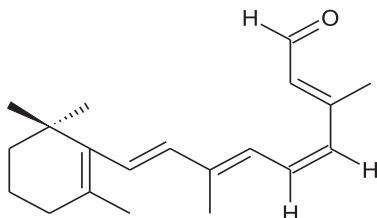


Рис. 34. 11-цис-ретиноль

Биологическая функция. 11-цис-ретиаль — хромофор палочек и колбочек сетчатки. В палочках связывается с опсином, образуя родопсин. Родопсин выполняет роль светорецепторов и функционирует по типу классического G-белок-связанного рецептора.

Комплекс родопсина. Комплекс родопсина представлен следующими структурами (рис. 35):

- родопсин — пептидная цепь, 7 раз пронизывающая мембрану;
- 11-цис-ретиаль связан в виде основания Шиффа с лизинном 7-й спирали, расположен в центре бислоя мембраны параллельно ее плоскости;
- родопсин связан с трансдуцином (G_t -белком).

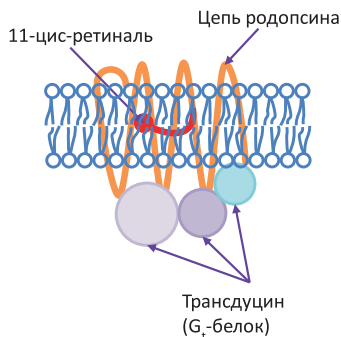


Рис. 35. Комплекс родопсина

Процесс фоторецепции ретиналя (рис. 36, 37, 38):

- 1) 11-цис-ретиаль улавливает квант света, превращаясь в транс-ретиаль и отщепляясь от опсина;
- 2) родопсин катализирует замещение гуанозиндифосфата на гуанозинтрифосфат в трансдуцине;
- 3) трансдуцин диссоциирует на α - и $\beta\gamma$ -субъединицы;
- 4) α -субъединица активирует цГМФ-ФДЭ²;
- 5) ФДЭ снижает содержание цГМФ;
- 6) закрываются цГМФ-зависимые натриевые и кальциевые каналы;

² цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат. ФДЭ — фосфодиэстераза.

- 7) гиперполяризация мембраны, торможение клетки;
- 8) снижение выделения фоторецепторной клеткой ГАМК;
- 9) растормаживание биполярной клетки;
- 10) передача импульса на ганглиозные клетки, возбуждение зрительного нерва;
- 11) транс-ретиноаль переходит в транс-ретинол, далее — 11-цис-ретинол, а затем — 11-цис-ретиноаль;
- 12) родопсин снова готов к фоторецепции.

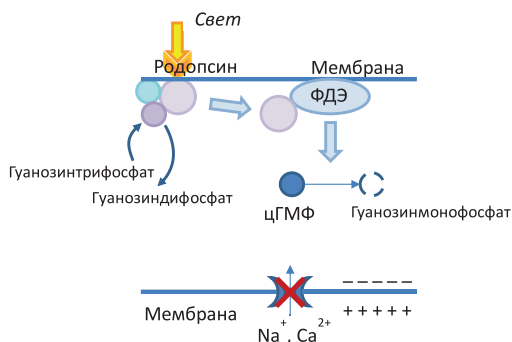


Рис. 36. Фоторецепция ретиналя (п. 1—7)



Рис. 37. Фоторецепция ретиналя (п. 8—10)

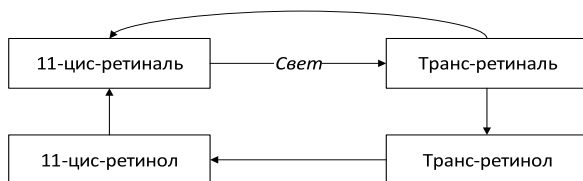


Рис. 38. Фоторецепция ретиналя (п. 11–12)

3.4. Биохимическая роль ретиноевой кислоты

РК образуется в клетках при окислении ретиналя. Является ретиноидным гормоном. Участвует в процессах дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток. 9-цис-РК — лиганд клеточных ретиноидных рецепторов (рис. 39). В пище не содержится.

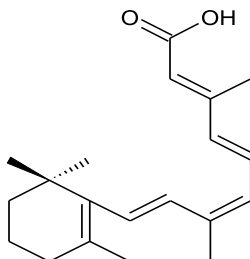


Рис. 39. 9-цис-РК

Ретиноидные рецепторы гомологичны рецепторам стероидных, тиреоидных гормонов. Они локализируются в цитоплазме. Эффект активации — изменение экспрессии генов. Выделяют следующие типы рецепторов:

- RAR (retinoic acid receptor): α , β , γ ;
- RXR (retinoic X-receptor): α , β , γ .

Механизм эффекта активации ретиноидных рецепторов происходит следующим образом (рис. 40):

- 1) окисление ретинола с образованием 9-цис-РК;

- 2) связывание РК с ядерным рецептором;
- 3) диффузия комплекса «РК-рецептор» в ядро;
- 4) связывание комплекса с гормон-чувствительным элементом (HRE) ДНК;
- 5) индукция транскрипции;
- 6) образование иРНК;
- 7) синтез специфических белков.

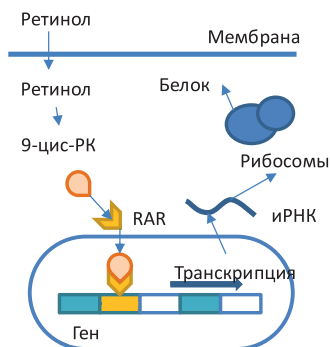


Рис. 40. Эффект активации ретиноидных рецепторов

9-цис-РК оказывает следующие эффекты:

- действие на α - и γ -рецепторы РК ($RAR\alpha$) в коже;
- ускорение дифференцировки кератиноцитов;
- ускорение кератинизации;
- снижение пролиферации себоцитов и продукции кожного сала;
- противовоспалительное действие.

3.5. Авитаминоз витамина А

Этиология:

- патология ЖКТ с нарушением всасывания липидов:
 - хронический панкреатит с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы (ПЖЖ);

- болезнь Крона;
- цирроз печени;
- недостаточное питание.

Клиника:

- со стороны глаз:
 - гемералопия («куриная слепота») — потеря сумеречного зрения из-за дефицита родопсина в палочках;
 - кератомаляция;
- со стороны кожи и слизистых:
 - ороговение эпидермиса;
 - сухость;
 - папулезные высыпания;
 - угревая сыпь.

3.6. Препараты витамина А

Препараты:

- I поколение:
 - Ретинол;
 - Третиноин (транс-РК);
 - Изотретиноин (13-цис-РК);
- II поколение:
 - Этретинат — не зарегистрирован в РФ;
 - Ацитретин;
- III поколение:
 - Адапален;
 - Тазаротен — не зарегистрирован в РФ.

Лекарственное взаимодействие: опасно сочетание препаратов витамина А с тетрациклинами: повышение внутричерепного давления и риска фотосенсибилизации (сочетание противопоказано).

3.6.1. Ретинол

Является полным аналогом пищевого ретинола в виде пальмитата или ацетата. Представлен в виде следующих форм:

- капсулы;
- капли для приема внутрь и наружного применения;
- раствор для приема внутрь и наружного применения;
- мазь для наружного применения.

Механизм действия ретинола на организм представлен двумя реакциями окисления до ретиналя и РК, оказывающих основные фармакологические эффекты (рис. 41).



Рис. 41. Механизм действия ретинола

Применение:

- лечение дефицита витамина А;
- в комплексной терапии:
 - заболевания глаз (гемералопия, ксерофтальмия, кератомалиция и пр.);
 - заболевания кожи (травмы, гиперкератоз, псориаз, атопический дерматит, экзема и пр.);
- для мази: воспалительные и дегенеративные заболевания кожи.

3.6.2. Третиноин

Является полностью транс-РК.

Применение: основное показание к применению данной формы витамина А — индуцирование и поддержание ремиссии при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПМЛ).

ОПМЛ:

- тип острого миелоидного лейкоза;

- этиология — реципрокная хромосомная транслокация $t(15;17)(q22;q21)$:
 - 15q22 — ген $RAR\alpha$;
 - 17q21 — ген белка ОПМЛ (PML);
- образование неактивных комплексов $RAR\alpha$ — PML;
- торможение дифференцировки клеток до неделящихся форм;
- неконтролируемая пролиферация промиелоцитов.

Нормальная дифференцировка промиелоцитов проходит следующие этапы (рис. 42):

- 1) нормальный $RAR\alpha$ связывается с ПК и запускает каскад ядерных реакций промиелоцита;
- 2) промиелоциты дифференцируются до миелоцитов;
- 3) миелоциты дифференцируются до гранулоцитов.

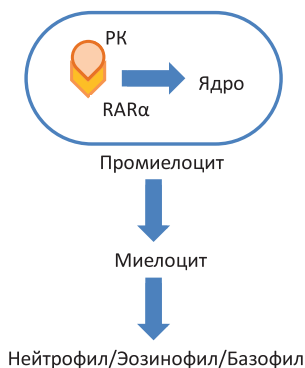


Рис. 42. Дифференцировка промиелоцитов в норме

Патогенез заболевания представлен следующими этапами развития (рис. 43):

- 1) димер $RAR\alpha$ — PML неактивен;
- 2) нарушается дифференцировка промиелоцитов до зрелых неделящихся клеток;
- 3) неконтролируемое деление промиелоцитов.

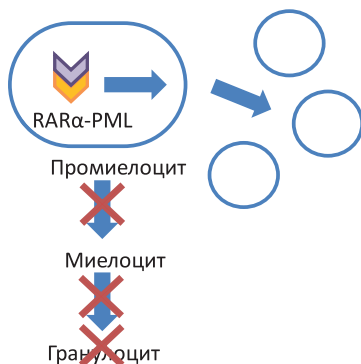


Рис. 43. Патогенез ОПМЛ

Действие третиноина на организм (рис. 44):

- 1) связывание третиноина с комплексом RARα — PML, диссоциация комплекса;
- 2) активация сигнальных путей RARα, транскрипция нужных генов;
- 3) дифференцировка промиелоцитов до миелоцитов и гранулоцитов;
- 4) апоптоз трансформированных клеток.

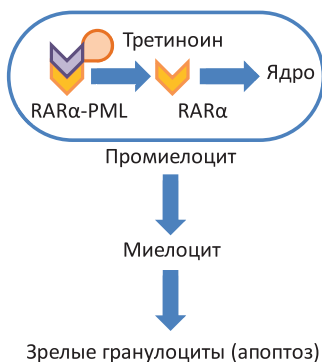


Рис. 44. Механизм действия третиноина

3.6.3. Изотретиноин

Представлен в виде 13-цис-РК. Имеет следующие формы выпуска:

- капсулы;
- раствор для наружного применения;
- мазь для наружного применения.

Фармакологические эффекты:

- ускорение дифференцировки базальных кератиноцитов эпидермиса;
- регуляция дискератоза;
- открытие устьев волосяных фолликулов.

Применение:

- тяжелые формы акне (узелково-кистозные и конглобатные угри);
- акне, не поддающиеся другим видам терапии.

Побочные эффекты:

- гипervитаминоз А;
- тератогенез.

3.6.4. Ацитретин

Препарат II поколения. Является ароматизированным производным РК. Связывается преимущественно с ретиноидными рецепторами кожи. Форма выпуска — капсулы.

Применение:

- тяжелые формы псориаза;
- тяжелые дискератозы (ихтиоз, красный волосяной лишай и др.).

Побочные эффекты:

- тератогенез;
- гипervитаминоз А.

3.6.5. Адапален

Препарат III поколения. Избирательно связывается с γ -рецептором РК кожи. Имеет следующие формы выпуска:

- гель для наружного применения;
- крем для наружного применения.

Применение: угревая сыпь легкой и средней степени тяжести.

Побочные эффекты:

- сухость;
- раздражение и жжение кожи;
- эритема кожи.

Безопасность адапалена:

- системная экспозиция — не более 4 %;
- противопоказан при беременности (данные ограничены);
- разрешен при лактации.

3.7. Применение препаратов витамина А при беременности

Ретиноиды — сильные тератогены (второе место после талидомида). Основная причина — ускорение дифференцировки клеток у плода, которая клинически выражается в следующих проявлениях:

- гидро-, микроцефалия, дисплазия черепных нервов;
- микрофтальмия;
- недоразвитие костей;
- волчья пасть;
- гипоплазия/аплазия ушных раковин и наружного слухового прохода;
- энцефалоцеле;
- перинатальная гибель плода.

«Опасный» период:

- период полувыведения изотретиноина — 19 часов;
- период полувыведения 4-оксо-третиноина — 29 часов;
- весь период терапии + 1 месяц после ее завершения.

Условия использования ретиноидов у женщин детородного возраста:

- 1) тяжелая форма акне;

- 2) понимание и выполнение указаний врача;
- 3) информирование пациентки об опасности наступления беременности в течение всего периода терапии и 1 месяца после него;
- 4) использование надежных способов контрацепции в течение 1 месяца до начала лечения, всего периода терапии и 1 месяца после ее окончания;
- 5) отрицательные тесты на беременность за 11 дней до начала терапии, каждый месяц лечения и через 5 недель после окончания;
- 6) лечение начинается только на 2–3 день следующего нормального менструального цикла;
- 7) подписанное информированное согласие на терапию с подтверждением понимания всех рисков.

Применение у мужчин. Ретиноиды не повреждают сперматозоиды. Экспозиция изотретиноина из спермы недостаточна для развития тератогенного эффекта. Следует исключать возможность приема препарата другими лицами.

Ретинол и беременность. Ретинол окисляется до РК. Большие дозы ретинола (60 000 МЕ и выше) также вызывают пороки развития. В 1986 году Т. Шепард опубликовал сообщение о потенциальной тератогенности высоких доз ретинола.

Информация в инструкциях различна:

- не противопоказан;
- может применяться, если польза превышает риск;
- противопоказан.

3.8. Гипервитаминоз витамина А

Витамин А способен депонироваться в тканях.

Этиология: потребление ретиноидов в токсических дозах:

- передозировка витаминов у детей;
- лечение угревой сыпи у взрослых;
- самолечение.

Клиника:

- со стороны кожи и ее дериватов:
 - сухость, шелушение, трещины кожи лица, конечностей;
 - истончение и выпадение волос;
 - фотосенсибилизация;
- со стороны слизистых оболочек:
 - сухость, трещины губ, слизистых;
 - носовые кровотечения;
 - охриплость голоса;
 - помутнение роговицы, конъюнктивит;
- другие симптомы:
 - повышение внутричерепного давления;
 - токсический гепатит;
 - боли в костях.

3.9. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин А?
2. Какие пищевые источники содержат витамин А?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина А?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина А?
5. Какие существуют препараты витамина А?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у ретинола?
7. Какие имеются показания и побочные эффекты у третиноина?
8. Какие имеются показания и побочные эффекты у изотретиноина?
9. В чем состоит опасность назначения витамина А беременным женщинам?

3.10. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного спиртовую форму витамина А:
 - а) ретинол;

- b) ретиналь;
 - c) РК;
 - d) изотретиноин.
2. Выберите из предложенного альдегидную форму витамина А:
- a) ретинол;
 - b) ретиналь;
 - c) РК;
 - d) изотретиноин.
3. Выберите из предложенного основную пищевую форму витамина А:
- a) РК;
 - b) ретиналь;
 - c) ретинол;
 - d) изотретиноин.
4. Выберите из предложенного форму витамина А, способную включаться в состав родопсина:
- a) ретинол;
 - b) ретиналь;
 - c) РК;
 - d) изотретиноин.
5. Выберите из предложенного форму витамина А, способную связываться со специфическими цитоплазматическими рецепторами:
- a) ретинол;
 - b) ретиналь;
 - c) РК;
 - d) эфиры ретинола.
6. Выберите из предложенного форму витамина А, способную ускорять дифференцировку клеток:
- a) ретинол;
 - b) ретиналь;
 - c) РК;
 - d) эфиры ретинола.

7. Выберите из предложенного биологическую функцию ретиноля:

- a) основная пищевая форма витамина А;
- b) участие в зрительном цикле;
- c) регуляция дифференцировки клеток;
- d) антиоксидантная защита фосфолипидов клеточных мембран.

8. Выберите из предложенного белок, осуществляющий транспорт и депонирование ретинола:

- a) альбумин;
- b) фибриноген;
- c) ретинол-связывающий белок;
- d) транскортин.

9. Выберите из предложенного функцию РК:

- a) основная пищевая форма витамина А;
- b) участие в зрительном цикле;
- c) включение в состав родопсина;
- d) регуляция дифференцировки клеток.

10. Выберите из предложенного вещество, являющееся лигандом рецепторов RXR:

- a) ретинол;
- b) ретинола ацетат;
- c) ретиналь;
- d) РК.

11. Выберите из предложенного вещество, являющееся лигандом рецепторов RAR:

- a) ретинол;
- b) ретинола ацетат;
- c) ретиналь;
- d) РК.

12. Выберите из предложенного клеточную локализацию ретиноидных рецепторов:

- a) клеточная мембрана;
- b) клеточная стенка;

- с) цитоплазма;
 - д) внутренняя мембрана митохондрий.
13. Выберите из предложенного последовательность событий, развивающихся при стимуляции ретиноидных рецепторов:
- а) перемещение комплекса «рецептор — лиганд» в ядро, регуляция транскрипции ДНК, образование РНК и специфических белков, ответственных за клеточную дифференцировку и пролиферацию;
 - б) стимуляция G_i -белка, активация цГМФ-ФДЭ, снижение содержания цГМФ, закрытие натриевых и кальциевых каналов, гиперполяризация мембраны и снижение выделения палочками ГАМК;
 - с) образование неактивных комплексов RAR — PML, нарушение дифференцировки клеток и неконтролируемая их пролиферация;
 - д) встраивание комплексов «рецептор — лиганд» в мембрану и защита фосфолипидов от окисления активными формами кислорода.
14. Выберите из предложенного эндогенный лиганд ретиноидных рецепторов:
- а) полностью транс-ретинол;
 - б) 11-цис-ретиноаль;
 - с) 9-цис-РК;
 - д) полностью транс-РК.
15. Выберите из предложенного форму витамина А, способную при включении в состав родопсина к улавливанию кванта света:
- а) полностью транс-ретинол;
 - б) 11-цис-ретиноаль;
 - с) 11-цис-ретинол;
 - д) 9-цис-РК.
16. Выберите функцию 11-цис-ретиноля:
- а) регуляция дифференцировки клеток;
 - б) основная пищевая форма витамина А;
 - с) участие в работе оксидоредуктаз;
 - д) хромофор палочек и колбочек сетчатки.

17. Выберите эффекты РК на эпителиальные ткани:
 - a) ускорение дифференцировки кератиноцитов;
 - b) ускорение процессов кератинизации;
 - c) ускорение пролиферации себоцитов;
 - d) повышение продукции кожного сала.
18. Выберите проявление гиповитаминоза А:
 - a) дальтонизм;
 - b) гемералопия;
 - c) тританопия;
 - d) амблиопия.
19. Выберите проявление гиповитаминоза А:
 - a) амблиопия;
 - b) отслойка сетчатки;
 - c) бери-бери;
 - d) кератомалиция.
20. Выберите проявление гиповитаминоза А:
 - a) эпителиодистрофии;
 - b) апластическая анемия;
 - c) макроцитарная анемия;
 - d) полинейропатии.
21. Выберите из предложенного ретиноиды I поколения:
 - a) адапален;
 - b) ацитретин;
 - c) ретинол;
 - d) изотретиноин.
22. Выберите из предложенного ретиноид II поколения:
 - a) изотретиноин;
 - b) ретинол;
 - c) адапален;
 - d) ацитретин.
23. Выберите из предложенного ретиноид III поколения:
 - a) ретинол;
 - b) третиноин;

- c) изотретиноин;
 - d) адапален.
24. Выберите из предложенного ретиноид для местного применения:
- a) третиноин;
 - b) этретинат;
 - c) адапален;
 - d) ацитретин.
25. Выберите из предложенного препараты РК:
- a) Ретинол;
 - b) Ретиналь;
 - c) Изотретиноин;
 - d) Третиноин.
26. Выберите из предложенного показание к применению ретинола:
- a) тяжелые формы угревой сыпи;
 - b) ОПМЛ;
 - c) гемералопия;
 - d) тяжелые формы псориаза.
27. Выберите из предложенного препарат для заместительной терапии дефицита витамина А:
- a) Изотретиноин;
 - b) Ацитретин;
 - c) Третиноин;
 - d) Ретинол.
28. Выберите из предложенного показание к применению изотретиноина:
- a) гемералопия;
 - b) тяжелые формы угревой сыпи;
 - c) легкие формы угревой сыпи;
 - d) дефицит витамина А.
29. Выберите механизм действия изотретиноина:
- a) связывание с рецепторами RAR, перемещение комплекса «рецептор —лиганд» в ядро, регуляция транскрипции ДНК, обра-

зование РНК и специфических белков, ускоряющих дифференцировку кератиноцитов;

б) связывание с родопсином, стимуляция G_t -белка, активация цГМФ-ФДЭ, снижение содержания цГМФ, закрытие натриевых и кальциевых каналов, гиперполяризация мембраны и снижение выделения палочками ГАМК;

с) связывание с рецепторами RAR и RXR, встраивание комплексов «рецептор — лиганд» в мембрану и защита фосфолипидов от окисления активными формами кислорода;

д) связывание с рецепторами RAR, диссоциация неактивных комплексов RAR — PML, ускорение дифференцировки клеток и снижение их пролиферации.

30. Выберите фармакологические эффекты изотретиноина:

- а) восполнение дефицита всех форм витамина А;
- б) ускорение кератинизации эпидермиса;
- с) снижение образования кожного сала;
- д) восстановление зрительного цикла палочек и колбочек.

31. Выберите проявление гипervитаминоза А из предложенного:

- а) сухость и трещины кожи и слизистых;
- б) гемералопия;
- с) полинейропатии;
- д) иммунодефицит.

32. Выберите проявления гипervитаминоза А:

- а) носовые кровотечения;
- б) трещины кожи, слизистых;
- с) конъюнктивит;
- д) повышение внутричерепного давления.

33. Выберите побочный эффект изотретиноина:

- а) гипervитаминоз А;
- б) сумеречная слепота;
- с) угревая сыпь;
- д) гематомная кровоточивость.

34. Выберите побочный эффект изотретиноина:

- a) тератогенез;
- b) азооспермия;
- c) женское бесплодие;
- d) снижение эффективности барьерных методов контрацепции.

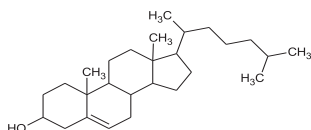
35. Выберите абсолютное противопоказание к применению изотретиноина:

- a) женский пол;
- b) беременность;
- c) фертильный возраст;
- d) использование комбинированных оральных контрацептивов.

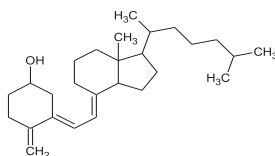
Глава 4. Витамин D

Витамин D — группа жирорастворимых соединений стеринной структуры, включающих в себя:

- D₁ — смесь эргокальциферола и люмистерола (1:1);
- D₂ — эргокальциферол;
- D₃ — колекальциферол (колекальциферол), рис. 45;
- D₄ — 2,2-дигидроэргокальциферол;
- D₅ — ситокальциферол;
- D₆ — сигма-кальциферол.



ХС



Колекальциферол
Витамин D₃

Рис. 45. Структура колекальциферола

4.1. Общая информация о витамине D

Историческая справка:

- ◇ первые описания рахита:
 - 1645 год — Д. Уислер;
 - 1650 год — Ф. Глиссон;
- ◇ 1890 год — английский врач Т. Палм: «Рахит распространен там, где мало солнечного света, и сравнительно редко там, где много солнечного света»;

- ◇ 1919 год — К. Хульдшински — лучи «искусственного горного солнца» — использование кварцевой лампы в лечении рахита;
- ◇ 1922 год — Э. Макколум и соавторы — обнаружение в рыбьем жире «жирорастворимого фактора роста», обладающего антирахитическим действием;
- ◇ 1923 год — Г. Стинбок продемонстрировал, что облученная ультрафиолетовая (УФ) пища излечивает крыс от рахита (метод облучения УФ молока);
- ◇ 1924 год — А. Гесс — получение витамина D из растительных масел путем облучения УФ лучами длиной волны 280–310 нм (теория провитамина);
- ◇ 1928 год — А. Виндаус — открытие 7-дегидрохолестерина (Нобелевская премия, 1928 год);
- ◇ 1960–1980 года — Г. Деллука и коллеги — изучение метаболизма витамина D и описание его активных форм.

Источники:

- эндогенный синтез: достаточное количество солнечного света (УФ часть спектра);
- поступление с пищей:
 - морская рыба жирных сортов;
 - рыбий жир;
 - облученная УФ пища (молоко, грибы и др.).

Формы:

- неактивная — колекальциферол;
- активная — кальцитриол.

4.2. Биохимическая роль витамина D

Витамин D биологически неактивен и не является кофактором ни одного из известных ферментов. За счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную — гормональную форму (рис. 46, 47). Действует вдали от места своего непосредственного образования.

Кальцитриол — лиганд внутриклеточных рецепторов витамина D (VDR). Он оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами.

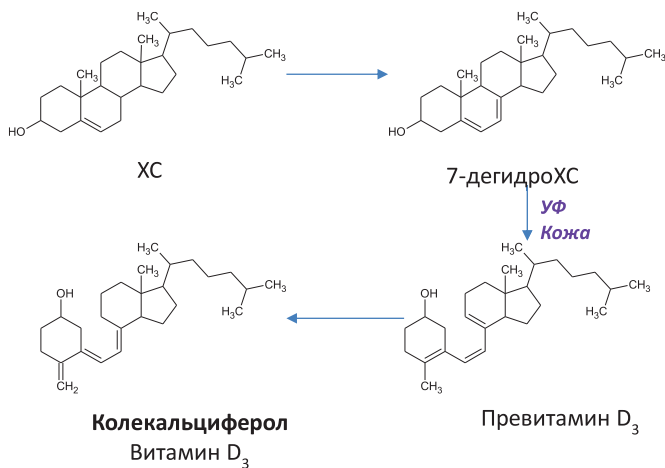


Рис. 46. Синтез колекальциферола

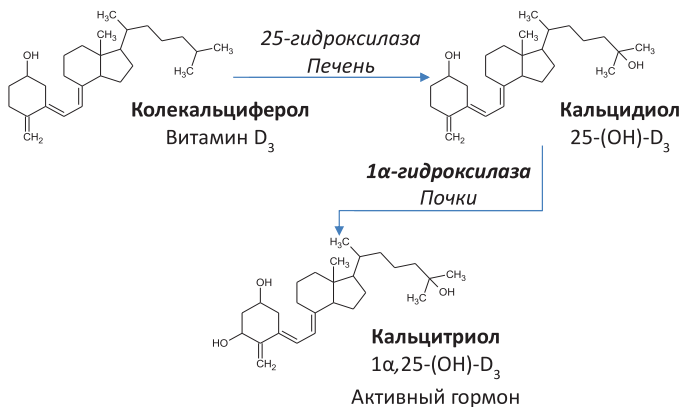


Рис. 47. Активация колекальциферола

Внепочечный синтез. Помимо почек 1α -гидроксилаза экспрессируется в других клетках:

- макрофаги;
- нейроны;

- гладкомышечные клетки сосудов;
- эпителий кишечника.

На регуляцию синтеза витамина D могут влиять различные эндогенные вещества (рис. 48).

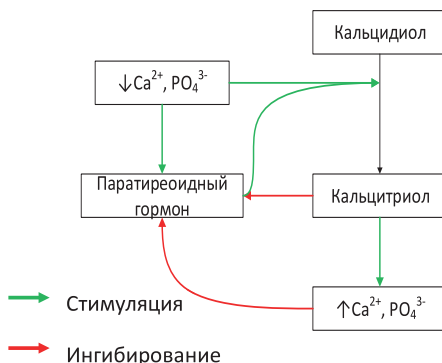


Рис. 48. Регуляция синтеза витамина D

На регуляцию активности 1 α -гидроксилазы могут влиять следующие вещества:

- к активаторам относятся:
 - андрогены и эстрогены;
 - пролактин;
 - соматостатин;
 - паратиреоидный гормон;
- к ингибиторам активности 1 α -гидроксилазы относятся:
 - кортикостероиды;
 - кальцитриол и его аналоги;
 - некоторые ростовые факторы (FGF23);
 - ЛС — антивитамины;
 - противосудорожные.

Механизм действия витамина D и развития различных фармакологических эффектов на организм основан на синтезе специфических белков (рис. 49):

- 1) превращение колекальциферола в кальцитриол;

- 2) связывание кальцитриола с VDR;
- 3) диффузия комплекса «лиганд — рецептор» в ядро;
- 4) связывание комплекса с HRE ДНК;
- 5) индукция транскрипции;
- 6) образование иРНК;
- 7) синтез специфических белков.

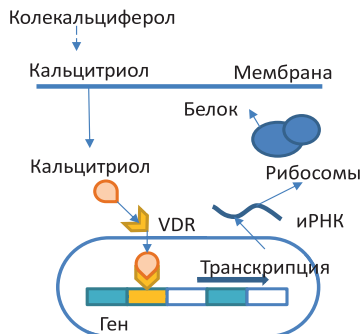


Рис. 49. Механизм действия витамина D

Классические (костные) эффекты витамина D:

- усиление всасывания кальция и фосфатов в кишечнике (рис. 50):
 - синтез TRPV6: всасывание кальция через апикальную мембрану;
 - синтез кальбиндина: перенос кальция через щеточную каемку и его диффузия к базолатеральной мембране;
- влияние на remodelирование костной ткани:
 - остеобласты: стимуляция выработки остеокальцина (γ-карбоксиглутамат-содержащий белок, связывающий кальций);
 - предшественники остеокластов: миграция к очагу резорбции кости;
 - поддержание нормального содержания кальция в крови;
 - элиминация кальция из костей;
 - ингибирование выделения паратиреоидного гормона;

- влияние на обмен кальция в почках:
 - повышение реабсорбции кальция и фосфатов в почках.

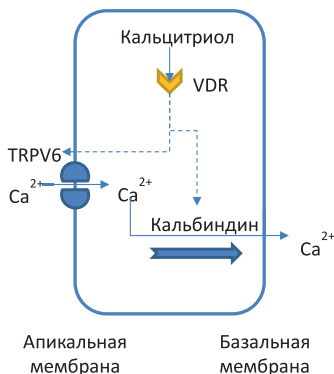


Рис. 50. Механизм усиления всасывания кальция и фосфатов в кишечнике

Неклассические (внекостные) эффекты витамина D:

- антипролиферативный;
- антиапоптотический;
- регуляция ангиогенеза (противоопухолевый);
- антибактериальный;
- противовоспалительный (антицитокиновый);
- иммуномодулирующий;
- нормогликемический;
- антидепрессивный;
- анаболический;
- липолитический;
- гипотензивный.

Влияние на сердечно-сосудистую систему:

- гипотензивный эффект — снижение экспрессии гена ренина;
- противовоспалительный эффект — снижение экспрессии генов фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов;

- антиатеросклеротический эффект:
 - снижение тонуса сосудов (повышение продукции NO);
 - ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток.

Нейропротекторное действие:

- витамин D тормозит повреждение нейронов, связанное с явлением эксайтотоксичности (рис. 51);
- кальцитриол вызывает снижение уровня ионизированного кальция и подавление эксайтотоксичности:
 - образование кальций-связывающих белков:
 - ◇ кальбиндины;
 - ◇ парвальбумин;
 - ◇ ингибирование экспрессии кальциевых L-каналов;
- кальцитриол также вызывает ингибирование γ -глутамилтранспептидазы, повышение уровня глутатиона, что, в свою очередь, обеспечивает антиоксидантную защиту;
- антидементное действие (рис. 52).

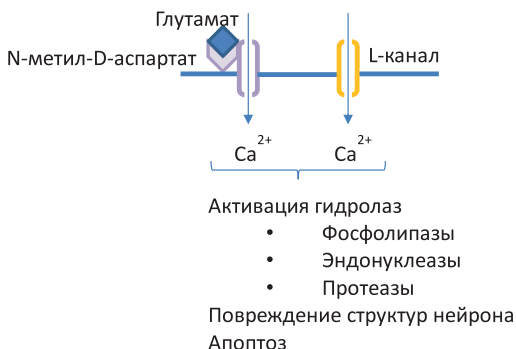


Рис. 51. Механизм эксайтотоксичности

Влияние на мышечную ткань:

- повышение синтеза кальбиндина → усиление сократимости мышц;
- повышение синтеза инсулиноподобного фактора роста 1 → анаболическое действие;

- повышение активности сукцинатдегидрогеназы (цикл Кребса) и работы цепи окислительного фосфорилирования.

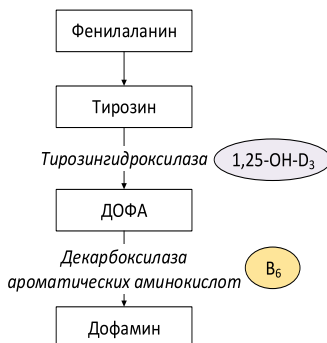


Рис. 52. Механизм антидементного действия

Иммуномодулирующее действие:

- экспрессия антимикробных пептидов (катионные белки):
 - кателицидин;
 - дефензины;
- модуляция выработки провоспалительных цитокинов.

Противоопухолевое действие:

- модуляция пролиферации и дифференцировки клеток;
- в высоких дозах — противоопухолевое действие.

Влияние на кожу:

- антипролиферативное влияние на кератиноциты;
- при дефекте рецептора к витамину D у животных резко возрастает риск малигнизации кожи под воздействием УФ;
- влияние на обновление волосяных фолликулов через VDR.

4.3. Авитаминоз витамина D

Согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых» (Российская ассоциация эндокринологов, 2016 год),

основная диагностика уровня обеспеченности витамином D у взрослых состоит в определении уровня кальцидиола 25(OH)D₃:

выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл
дефицит витамина D	< 20 нг/мл
недостаточность витамина D	≥ 20 и < 30 нг/мл
адекватные уровни витамина D	≥ 30 нг/мл
уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	> 150 нг/мл

Этиология:

- у взрослых:
 - проживание в районах с недостаточной инсоляцией (Свердловская область);
 - избыточная масса тела;
- у грудных детей:
 - недоношенность;
 - искусственное вскармливание;
 - дефицит витамина D у матери при грудном вскармливании;
 - недостаточная инсоляция.

Клиника дефицита витамина D у взрослых:

- костная ткань:
 - вторичный гиперпаратиреоз;
 - потери кальция и фосфатов с мочой;
 - остеопороз → переломы;
- ЦНС:
 - когнитивная дисфункция;
 - инертность ЦНС → риск падений → переломы;
- мышцы: миопатия → риск падений → переломы;
- иммунная система:
 - риск инфекционных заболеваний (ОРВИ, туберкулез);
 - аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания;
- риски онкопатологии;
- дерматозы (псориаз).

Клиника дефицита витамина D у детей. Рахит — тяжелое расстройство у детей грудного возраста, проявляющееся нарушением остеогенеза и минерализации костей, связанное с дефицитом витамина D. Клинически наблюдаются следующие изменения со стороны организма:

- неврологические и вегетативные:
- беспокойство, плохой сон, раздражительность;
 - обильное потоотделение, зуд, облысение затылка;
 - отставание в физическом и психомоторном развитии;
- костные:
 - снижение плотности костей;
 - остеοидная гиперплазия (рахитические «четки», лобные и теменные бугры);
 - варусная/вальгусная деформация нижних конечностей.

4.4. Препараты витамина D

Основные препараты:

- препараты неактивного витамина D₃ — колекальциферол;
- препараты активного D-гормона:
 - Кальцитриол;
 - Альфакальцидол.

Препарат неактивного витамина D₃ (колекальциферол) имеет следующие формы выпуска:

- капли для приема внутрь (1 капля — 500 МЕ):
 - масляный раствор (у недоношенных детей происходит недостаточное образование и поступление желчи в кишечник, что нарушает всасывание витаминов в виде масляных растворов);
 - водный раствор (содержит мицеллы колекальциферола);
- таблетки.

Применение колекальциферола:

- профилактика и лечение дефицита витамина D;
- профилактика и лечение рахита, рахитоподобных заболеваний, гипокальциемической тетании, остеοмаляции и за-

болеваний костей на метаболической основе (таких как гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз);

- комплексное лечение остеопороза, в том числе постменопаузного.

Схема назначения препарата, содержащего колекальциферол, зависит от уровня обеспеченности витамином D:

адекватный уровень (профилактика дефицита)	4 капли (2000 МЕ) ежедневно
недостаточность	14 капель (7000 МЕ) в день 4 недели → профилактика
дефицит	14 капель (7000 МЕ) в день 8 недель → профилактика

Дозирование кальциферола при рахите:

- профилактика: 500 МЕ/сутки (1 капля) в течение 1 года жизни;
- лечение: 1000–5000 МЕ/сутки (2–10 капель) в течение 1 года.

Препараты активного D-гормона (кальцитриол, альфакальцидол) не требуют активации в почках. Назначаются в следующих клинических ситуациях:

- терминальная хроническая почечная недостаточность;
- гипопаратиреоз;
- псевдогипопаратиреоз;
- выраженная гипокальциемия.

4.5. Гипервитаминоз витамина D

Этиология:

- необоснованное применение высоких доз;
- нерациональное использование биологически активных добавок;
- передозировка у детей (низкая масса тела).

Клиника:

- гиперкальциемия;

- нарушение концентрационной функции почек, дегидратация, острое почечное повреждение, гиповолемический шок;
- кальциурия → нефрокальциноз;
- тромбозы;
- нарушения ритма сердца;
- мышечная слабость;
- гиперминерализация остеоида → остановка роста у детей.

4.6. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин D?
2. Какие пищевые источники содержат витамин D?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина D?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина D?
5. Какие существуют препараты витамина D?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у витамина D?
7. Какая этиология и клиника гипервитаминоза D?

4.7. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного соединение, соответствующее витамину D₃:
 - a) колекальциферол;
 - b) эргокальциферол;
 - c) люмистерол;
 - d) ситокальциферол.
2. Выберите из предложенного вещество, являющееся источником синтеза витамина D₃:
 - a) триптофан;
 - b) глицин;
 - c) ХС;
 - d) глюкоза.

3. Выберите из предложенного витамин, синтез которого возможен в организме человека:

- a) аскорбиновая кислота;
- b) тиамин;
- c) **ФК**;
- d) колекальциферол.

4. Выберите из предложенного локализацию эндогенного синтеза колекальциферола:

- a) почки;
- b) печень;
- c) кожа;
- d) макрофаги.

5. Выберите из предложенного предшественник витамина D₃:

- a) эргокальциферол;
- b) колекальциферол;
- c) 7-дегидроХС;
- d) кальцидиол.

6. Выберите из предложенного условие эндогенного синтеза колекальциферола:

- a) достаточное количество витамина B₆;
- b) достаточная инсоляция;
- c) нормальное функционирование почек;
- d) нормальное функционирование печени.

7. Какой этап биосинтеза и активации витамина D зависим от УФ излучения?

- a) гидроксилирование кальцитриола;
- b) гидроксилирование кальцидиола;
- c) гидроксилирование колекальциферола;
- d) превращение 7-дегидроХС в колекальциферол.

8. Выберите локализацию первого этапа гидроксилирования колекальциферола:

- a) почки;
- b) печень;

- c) легкие;
 - d) эндотелий.
9. Выберите локализацию гидроксилирования кальцитриола с образованием кальцитриола:
- a) почки;
 - b) печень;
 - c) эндотелий;
 - d) легкие.
10. Выберите фермент, осуществляющий превращение кальцитриола в кальцитриол:
- a) холестериндегидрогеназа;
 - b) 25-гидроксилаза;
 - c) 1α -гидроксилаза;
 - d) 18-гидроксилаза.
11. Что из перечисленного является индуктором 1α -гидроксилазы?
- a) кальцитриол;
 - b) эстрогены;
 - c) кальцитонин;
 - d) гиперкальциемия.
12. Что из перечисленного является индуктором 1α -гидроксилазы?
- a) гипокальциемия;
 - b) кальцитонин;
 - c) кальцитриол;
 - d) ХС.
13. Что из перечисленного является индуктором 1α -гидроксилазы?
- a) паратиреоидный гормон;
 - b) гиперкальциемия;
 - c) гиперфосфатемия;
 - d) низкий уровень эстрогенов.
14. Выберите из предложенного клеточную локализацию рецепторов витамина D₃:
- a) мембрана;
 - b) рибосомы;

- с) митохондрии;
- д) ядро.

15. Выберите из предложенного биологически активную форму витамина D₃:

- а) 7-дегидрохолестерин;
- б) колекальциферол;
- с) кальцидиол;
- д) кальцитриол.

16. Выберите из предложенного молекулярную мишень действия витамина D₃:

- а) кальбиндин;
- б) VDR;
- с) кальциевый канал L-типа;
- д) TRPV6.

17. Выберите из предложенного молекулярный механизм действия кальцитриола:

а) стимуляция внутриклеточных рецепторов, перемещение комплекса «рецептор — лиганд» в ядро, регуляция экспрессии генов, синтеза иРНК и изменение спектра клеточных белков;

б) стимуляция мембранных рецепторов, активация Gi-белка, ингибирование аденилатциклазы, снижение концентрации циклического аденозинмонофосфата, блокада протеинкиназы (ПК) А, дефосфорилирование внутриклеточных белков;

с) стимуляция мембранных рецепторов, активация Gs-белка, активация аденилатциклазы, накопление циклического аденозинмонофосфата, активация ПК А, фосфорилирование внутриклеточных белков;

д) стимуляция мембранных рецепторов, активация Gq-белка, активация фосфолипазы С, гидролиз фосфолипидов мембраны до ИТФ и ДАГ, открытие кальциевых ИТФ-зависимых каналов, повышение концентрации кальция в цитозоле.

18. Выберите из предложенного механизм влияния кальцитриола на обмен кальция:

- а) увеличение синтеза кальмодулина;

- b) увеличение синтеза кальциевых каналов L-типа;
 - c) повышение синтеза кальбиндина;
 - d) повышение синтеза инозитолтрифосфата.
19. Выберите из предложенного эффект кальцитриола:
- a) повышение всасывания кальция в ЖКТ;
 - b) снижение реабсорбции кальция в почках;
 - c) снижение минерализации костной ткани;
 - d) снижение синтеза кальций-связывающих белков костной ткани.
20. Выберите из предложенного эффект кальцитриола:
- a) снижение минеральной плотности костной ткани;
 - b) регуляция синтеза и резорбции костной ткани;
 - c) повышение экскреции кальция с мочой;
 - d) повышение образования паратиреоидного гормона.
21. Выберите из предложенного эффект кальцитриола:
- a) стимуляция остеобластов;
 - b) снижение реабсорбции кальция в почках;
 - c) снижение всасывания кальция в кишечнике;
 - d) апоптоз остеокластов.
22. Выберите из предложенного эффект кальцитриола:
- a) повышение экскреции кальция и фосфатов с мочой;
 - b) снижение минеральной плотности костной ткани;
 - c) торможение роста костной ткани у детей;
 - d) снижение выделения паратиреоидного гормона.
23. Выберите из предложенного эффект витамина D на сердечно-сосудистую систему:
- a) задержка натрия и воды;
 - b) снижение продукции ренина;
 - c) активация РААС;
 - d) усиление атерогенеза.
24. Выберите из предложенного эффект витамина D на мышечную ткань:
- a) снижение мышечной силы;
 - b) снижение содержания кальция в мышечных волокнах;

- c) усиление сократимости мышечных волокон;
 - d) снижение процессов окисления в мышцах.
25. Выберите из предложенного эффект витамина D:
- a) антигипотензивный;
 - b) антибулимический;
 - c) иммунодепрессивный;
 - d) антидементный.
26. Выберите из предложенного эффект витамина D:
- a) иммуномодулирующий;
 - b) снижение минерализации костной ткани;
 - c) повышение содержания кальция в нейронах;
 - d) атаксия.
27. Из предложенного выберите препарат неактивного витамина D:
- a) Кальцидиол;
 - b) Кальцитриол;
 - c) Альфакальцидол;
 - d) Колекальциферол.
28. Из предложенного выберите препарат активной гормональной формы витамина D:
- a) Альфакальцидол;
 - b) Колекальциферол;
 - c) Кальцидиол;
 - d) Эргокальциферол.
29. Выберите из предложенного механизм действия колекальциферола:
- a) прямое связывание с рецептором VDR;
 - b) превращение в кальцитриол, который связывается с рецепторами VDR;
 - c) превращение в кальцидиол, который связывается с рецепторами VDR;
 - d) превращение в 7-дегидрохолестерин, который связывается с рецепторами VDR.

30. Выберите из предложенного механизм действия кальцитриола:

- a) прямое связывание с рецептором VDR;
- b) превращение в колекальциферол, который связывается с рецепторами VDR;
- c) превращение в кальцитиол, который связывается с рецепторами VDR;
- d) превращение в 7-дегидрохолестерин, который связывается с рецепторами VDR.

31. Из предложенного выберите препарат активной гормональной формы витамина D:

- a) Колекальциферол;
- b) Кальцитриол;
- c) Кальцитиол;
- d) Эргокальциферол.

32. Выберите из предложенного показание к назначению колекальциферола:

- a) ахондроплазия;
- b) в составе комплексной терапии остеопороза;
- c) гиперпаратиреоз;
- d) пирофосфатная артропатия.

33. Выберите из предложенного показание к назначению колекальциферола:

- a) ониходистрофия;
- b) когнитивная дисфункция;
- c) постменопаузальный остеопороз;
- d) гиперкальциемические судороги.

34. Выберите из предложенного показание к назначению колекальциферола:

- a) остеопетроз;
- b) несовершенный остеогенез;
- c) ахондроплазия;
- d) рахит.

35. Выберите из предложенного показание к назначению ко-лекальциферола:

- a) дефицит витамина D у взрослых;
- b) синдром диабетической стопы;
- c) в комплексной терапии нейропатий;
- d) в комплексной терапии неспецифической боли в спине.

36. Выберите проявление гипервитаминоза D:

- a) гиперемия лица;
- b) судороги;
- c) гиперкальциемия;
- d) кровотечения.

37. Выберите проявление гипервитаминоза D:

- a) нарушение ритма сердца;
- b) остеопороз;
- c) эпителиодистрофии;
- d) носовые кровотечения.

38. Выберите проявление гипервитаминоза D:

- a) полиурия;
- b) гипокальциемия;
- c) гиперпаратиреоз;
- d) кровотечения.

39. Выберите проявление гипервитаминоза D:

- a) кровотечения;
- b) сухость слизистых оболочек;
- c) алоpecia;
- d) острая почечная недостаточность.

40. Выберите из предложенного показание к назначению активных гормональных форм витамина D:

- a) гиперкальциемия;
- b) фосфат-диабет;
- c) дефицит витамина D при тяжелом нарушении функции почек;
- d) макроцитарная анемия.

Глава 5. Витамин Е

Витамин Е также называется токоферолом.

5.1. Общая информация о витамине Е

Историческая справка:

- ◇ 1922 год — Г. Эванс и К. Бишоп — опыт на самках крыс: питание смесью казеина, сала, молочного жира, соли и дрожжей приводило к бесплодию; добавление салата и масла зародышей пшеницы восстанавливало репродуктивную функцию;
- ◇ 1931 год — Г. Маттилл и Г. Олкотт — антиоксидантная функция витамина Е;
- ◇ 1936 год — Г. Эванс — выделение α-токоферола;
- ◇ 1938 год — П. Каррер — химический синтез.

Пищевые источники:

- растительные масла;
- проросшие зерна пшеницы и кукурузы;
- бобовые;
- яйца;
- морская рыба;
- зелень;
- авокадо;
- орехи (арахис, миндаль).

5.2. Биохимическая роль витамина Е

Витамеры:

- токоферолы:

- α ;
- β ;
- γ ;
- δ ;
- токотриенолы — дегидрогенированные токоферолы:
 - α ;
 - β ;
 - γ ;
 - δ .

Строение токоферолов. Токоферолы являются метилированными фенолами (рис. 53, табл. 3).

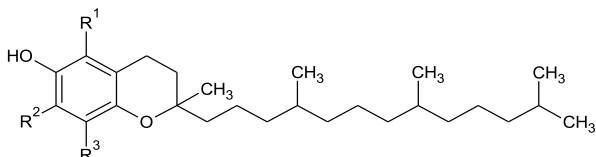


Рис. 53. Химическая формула молекулы токоферола

Таблица 3

Вариации состава химической формулы
оптических изомеров молекулы токоферола (рис. 53)

Токоферол	R^1	R^2	R^3
α -токоферол	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
β -токоферол	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
γ -токоферол	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
δ -токоферол	$-\text{H}$	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$

α -токоферол. Химическое строение α -токоферола представлено (рис. 54):

- хиральными атомами (оптическая изомерия);
- природными токоферолами полностью в RRR-конфигурации (D-изомеры);
- синтетическими — смесь изомеров.

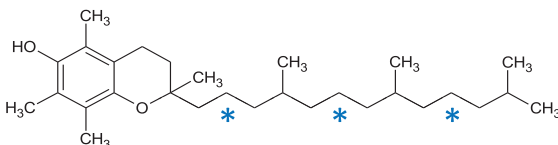


Рис. 54. Химическая формула α -токоферола
(прим.: * — хиральные атомы)

α -токотриенол. Токотриенол имеет три двойные связи внутри основного тела молекулы в положениях 3', 7' и 11' углеводородного хвоста (рис. 55).

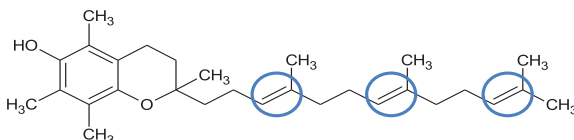


Рис. 55. Химическая формула α -токотриенола

Биологическая роль:

- неферментативная антиоксидантная защита (рис. 56):
 - наиболее активен RRR- α -токоферол:
 - ◇ имеет конформацию, закрывающую фосфолипиды мембран от активных форм кислорода;
 - ◇ быстрее, чем ненасыщенные жирные кислоты, реагирует с алкилпероксидами;
 - ◇ предотвращает окисление — SH групп мембранных белков;
- ферментативная антиоксидантная защита:
 - вместе с витамином С способствует включению селена в состав глутатионпероксидазы;
 - стимуляция синтеза гем-содержащих каталазы, пероксидазы;
- влияние на функцию ПК С (рис. 57):
 - ингибирование ПК С;
 - регуляция активности факторов транскрипции;
 - изменение экспрессии генов.

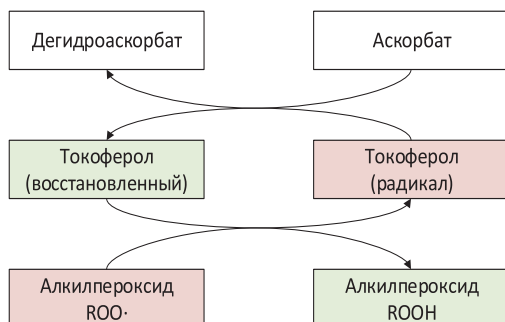


Рис. 56. Неферментативная антиоксидантная защита

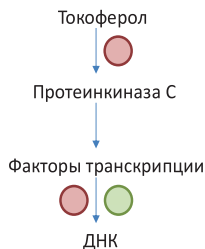


Рис. 57. Влияние на функцию ПК С

5.3. Авитаминоз витамина Е

Этиология:

- алиментарная недостаточность;
- синдром мальабсорбции;
- недостаток желчеобразования.

Клиника:

- нарушение фертильности;
- атерогенез;
- атаксия;
- миопатия;
- гемолитическая анемия недоношенных.

5.4. Препараты витамина Е

Основные препараты — α -токоферола ацетат (капсулы).

Применение:

- дефицит витамина Е;
- комплексная терапия миодистрофий, атеросклероза, кардиомиопатий;
- комплексная терапия нарушений менструального цикла, угрозы прерывания беременности;
- комплексная терапия дерматозов.

5.5. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин Е?
2. Какие пищевые источники содержат витамин Е?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина Е?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина Е?
5. Какие существуют препараты витамина Е?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у витамина Е?

5.6. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного химическое наименование витамина Е:
 - a) ретинол;
 - b) тиамин;
 - c) рибофлавин;
 - d) токоферол.
2. Выберите из предложенного наиболее активную форму витамина Е:
 - a) DDD- α -токоферол;
 - b) DLD- α -токоферол;

- c) DDD- β -токоферол;
 - d) DLD- β -токоферол.
3. Выберите из предложенного биохимическую функцию витамина E:
- a) гормоновитамин;
 - b) антиоксидант;
 - c) кофермент в реакциях обмена углеводов;
 - d) кофермент в реакциях обмена липидов.
4. Из предложенного выберите витамины-антиоксиданты:
- a) ретинол;
 - b) токоферол;
 - c) аскорбиновая кислота;
 - d) ниацин.
5. Из предложенного выберите доказанную биологическую функцию витамина E:
- a) регуляция дифференцировки эпителиальных тканей;
 - b) регуляция фосфорно-кальциевого обмена;
 - c) защита фосфолипидов мембран от перекисного окисления;
 - d) участие в обмене углеводов.
6. Выберите из предложенного витамин с антиоксидантной активностью:
- a) B₁;
 - b) B₂;
 - c) A;
 - d) E.
7. Выберите из предложенного препарат витамина E:
- a) Ретинол;
 - b) Токоферол;
 - c) Тиамин;
 - d) Цианокобаламин.
8. Выберите из предложенного проявление дефицита витамина E:
- a) кровоточивость;
 - b) энтериты;

- c) полинейропатии;
 - d) нарушение фертильности.
9. Выберите из предложенного показание к применению токоферола:
- a) в комплексной терапии нарушений менструального цикла;
 - b) бери-бери;
 - c) угревая сыпь;
 - d) сенситивная атаксия.
10. Выберите из предложенного показание к применению токоферола:
- a) в комплексной терапии заболеваний сосудов нижних конечностей;
 - b) комплексной терапии гинекологических заболеваний;
 - c) комплексной терапии нейропатий;
 - d) комплексной терапии гипохромных анемий.

Часть II. Средства, влияющие на кроветворение

Глава 6. Общие сведения о средствах, влияющих на кроветворение

Средства, влияющие на кроветворение, используются для лечения анемий.

6.1. Общие сведения о понятии анемии

Анемия — состояние, характеризующееся снижением содержания HGB в единице объема крови или во всем организме.

Лабораторная диагностика:

- общий анализ крови:
 - HGB;
 - коэффициент анизоцитоза эритроцитов;
 - среднее содержание HGB в эритроците;
 - средняя концентрация HGB в эритроците;
- цветовой показатель не используется.

Классификация анемий:

- по патогенезу:
 - дизэритропоэтические;
 - постгеморрагические;
 - гемолитические;
- размеру эритроцитов:
 - нормоцитарные;
 - микроцитарные;

- макроцитарные;
- содержанию НГВ в эритроцитах:
 - нормохромные;
 - гипохромные;
 - гиперхромные.

Дизэритропоэтические анемии:

- анемии, возникшие вследствие нарушения синтеза гема:
 - железодефицитная анемия (ЖДА);
 - сидероахрестическая анемия (анемия хронического заболевания);
 - анемия при порфириях;
 - анемия при интоксикации свинцом;
 - пиридоксин-дефицитная анемия;
 - медь-дефицитная анемия;
- анемии, возникшие вследствие нарушения образования ДНК клеток эритроидного ряда:
 - фолиеводефицитная анемия;
 - В₁₂-дефицитная анемия;
- анемии вследствие нарушения синтеза глобиновых цепей:
 - талассемии;
 - серповидно-клеточная анемия;
- апластические анемии.

Наиболее значимые анемии:

- микроцитарные гипохромные анемии — ЖДА;
- макроцитарные гиперхромные анемии:
 - В₁₂-дефицитная анемия;
 - фолиеводефицитная анемия;
- нормохромные нормоцитарные анемии — анемия хронического заболевания.

6.2. Общие сведения о препаратах для лечения анемий

Классификация препаратов для лечения анемий:

- гиперхромных — витамины В₉ и В₁₂;

- гипохромных — препараты железа;
- ростовые факторы — эритропоэтины.

Витамины и микроэлементы как факторы эритропоэза:

- факторы созревания эритроцитов:
 - ростовые факторы (эритропоэтин);
 - витамины В₁₂, В₉ (ФК) — коферменты синтеза азотистых оснований ДНК гемопоэтических клеток;
- факторы синтеза гема:
- железо — компонент гема;
 - медь — кофактор церулоплазмينا;
 - витамин С — восстановитель железа (III);
 - витамины В₂, В₆ — коферменты клеточного дыхания и азотистого обмена;
 - магний — кофактор мембранных АТФаз-транспортеров железа;
 - белки, в том числе гистидин-содержащие, — источники глобиновых цепей.

6.3. Контрольные вопросы

1. Что такое анемия?
2. В чем заключается лабораторная диагностика анемии?
3. Какие существуют классификации анемий?
4. Какие препараты витаминов используются для лечения гиперхромных анемий?
5. Какие препараты витаминов используются для лечения гипохромных анемий?

6.4. Тестовые задания

1. Выберите препараты, которые применяются при гиперхромных анемиях:
 - а) препараты эритропоэтина;

- b) препараты витамина В₁₂;
 - c) препараты ФК;
 - d) препараты железа.
2. Препаратом эритропоэтина является:
- a) Эпоэтин альфа;
 - b) Железа протеин сукцинилат;
 - c) Железа сульфат;
 - d) Цианокобаламин.
3. Выберите препарат, стимулирующий митоз эритроидных клеток-предшественников и их выход из костного мозга:
- a) Железа сульфат;
 - b) Железа карбоксимальтозат;
 - c) Фолиевая кислота;
 - d) Эпоэтин альфа.

Глава 7. Витамин В₉

Витамин В₉ также называется ФК. Используется для лечения гиперхромной макроцитарной анемии. Является коферментом переноса одноуглеродных фрагментов. Принимает непосредственное участие в синтезе азотистых оснований.

7.1. Общая информация о витамине В₉

Историческая справка:

- ◇ начало 1920 годов — Уиллс — изучение влияния факторов питания на течение мегалобластной анемии;
- ◇ конец 1920 годов:
 - Л. Уиллс — изучение тяжелой и смертельной анемии в Индии;
 - Л. Уиллс и Р. Мехта — изучение влияния различных добавок на крыс и обезьян, в т. ч. дрожжевого экстракта Marmite (ниацин, тиамин, рибофлавин и ФК), который оказал положительное действие;
 - Л. Уиллс — введение в рацион беременных пищевой добавки «Marmite»;
- ◇ 1931 год — Л. Уиллс — международный доклад о положительном влиянии пищевой добавки «Marmite» на беременных женщин;
- ◇ 1941 год — выделение ФК из шпината;
- ◇ 1943 год — Л. Стокстад — синтез ФК;

Пищевые источники:

- животные:
 - печень говяжья;
 - печень трески;
 - почки;
- растительные:
 - свежая зелень;

- хлеб (дрожжи);
- крупы.

7.2. Биохимическая роль витамина B₉

Формы:

- ФК — неактивная;
- ТГФК — активная.

Химическая структура. Молекула ФК состоит из 3 частей: птеринового производного, ПАБК и глутаминовой кислоты (рис. 58).

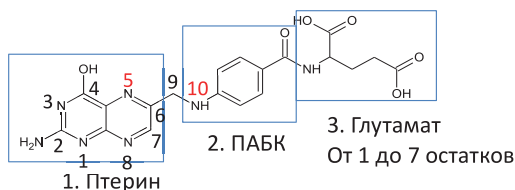


Рис. 58. Химическая структура ФК

Активация. Схема активации ФК представлена на рис. 59.

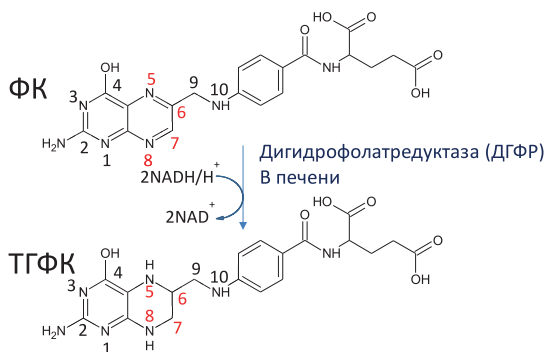


Рис. 59. Схема активации ФК

Всасывание и транспорт ФК представлены на рис. 60.

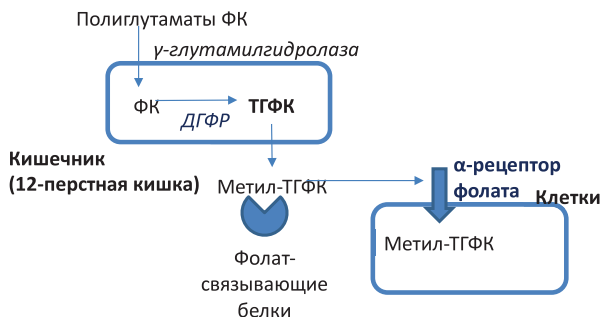


Рис. 60. Всасывание и транспорт ФК

Взаимосвязь ФК и витамина В₁₂ (рис. 61):

- в клетках метил-ТГФК отдает метильную группу витамину В₁₂ и становится свободной ТГФК;
- ТГФК присоединяет одноуглеродные фрагменты и участвует в синтезе пуринов.

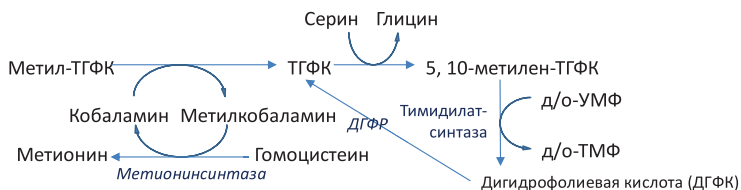


Рис. 61. Взаимосвязь ФК и витамина В₁₂

Коферментные формы ТГФК. ТГФК имеет множество коферментных форм (табл. 4).

Таблица 4

Коферментные формы ТГФК

Положение	Радикал	Форма
N ₅	-CH ₃	Метил-ТГФК
N ₅	-CHO	5-формил-ТГФК Фолинат/лейковорин

Окончание табл. 4

Положение	Радикал	Форма
N ₁₀	-CHO	10-формил-ТГФК
N _{5, 10}	-CH ₂ -	Метилен-ТГФК
N _{5, 10}	-CH-	Метенил-ТГФК
N ₅	-CHNH	Формимино-ТГФК
N ₁₀	-CH ₂ OH	Гидроксиметил-ТГФК

Биохимическая роль:

- превращение гомоцистеина в метионин;
- синтез пуринов:
 - синтез дезоксиТМФ³;
 - синтез кольца аденина и гуанина;
- метаболизм аминокислот (серин, глутамат, гистидин).

7.3. Авитаминоз витамина B₉

Этиология:

- алиментарная недостаточность;
- алкоголизм:
 - нарушение всасывания;
 - нарушение активации в печени;
- резекция кишечника;
- терапия антагонистами ФК:
 - МТХ;
 - антиконвульсанты (фенитоин, вальпроевая кислота);
 - комбинированные оральные контрацептивы;
 - этанол.

Дефицит фолатов развивается следующим образом (рис. 62):

- нарушение синтеза пуринов;
- нарушение метилирования дезоксиУМФ⁴;
- накопление гомоцистеина.

³ ТМФ — тимидилатмонофосфат.

⁴ УМФ — уридинмонофосфат.

Клиника:

- фолиеводефицитная анемия:
 - панцитопения;
 - неэффективный гемопоэз;
- поражение эпителиальных тканей;
- дефекты нервной трубки у плода;
- гомоцистеинемия → сердечно-сосудистые катастрофы (утверждение подвергается сомнению).

Дифференциальная диагностика. При постановке диагноза фолиеводефицитной анемии необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими состояниями, как:

- В₁₂-дефицитная анемия;
- смешанная В₁₂/В₉-дефицитная анемия;
- гемолитические анемии;
- миелодиспластические синдромы;
- макроцитоз, сопряженный с терапией цитостатиками;
- гиперспленизм;
- первичный амилоидоз.

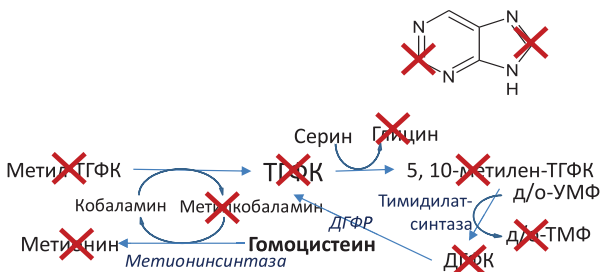


Рис. 62. Развитие дефицита фолатов

7.4. Антивитамины витамина B₉

Антивитаминами ФК являются следующие лекарственные средства:

- MTX:

- противоопухолевое, противоревматическое средство;
- ингибитор дигидрофолатредуктазы (ДГФР);
- вальпроевая кислота: ингибирование глутаматформил-трансферазы;
- фенитоин;
- сульфаниламиды, триметоприм;
- этанол;
- комбинированные оральные контрацептивы.

Действие МТХ как антивитамина ФК осуществляется следующим образом (рис. 63):

- МТХ блокирует ДГФР;
- нарушается восстановление ФК, образование и транспорт метил-ТГФК;
- в тканях возникает дефицит ФК.

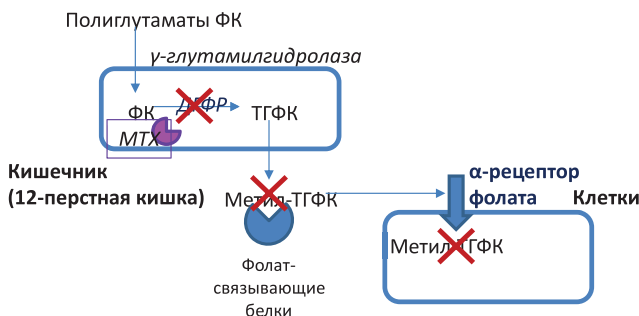


Рис. 63. Действие МТХ как антивитамина B₉

7.4. Препараты витамина B₉

Основные препараты:

- Фолиевая кислота — таблетки:
 - 0,4 мг;
 - 1 мг;
 - 5 мг;

- Фолинат кальция (Лейковорин) — раствор для внутривенного и внутримышечного введения, лиофилизат, капсулы.

Применение:

- доза 0,4 мг: предупреждение недостаточности ФК у женщин детородного возраста;
- доза 1 мг: фолиеводефицитная анемия;
- доза 5 мг (Фолацин): профилактика побочных эффектов МТХ.

Применение при фолиеводефицитной анемии. Согласно клиническим рекомендациям «Фолиеводефицитная анемия», 2020 (Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов и онкологов), фолиевая кислота при фолиеводефицитной анемии назначается в следующих дозах:

- взрослые пациенты — 2–5 мг/сут;
- дети 1 года жизни — 0,25–0,5 мг/сут;
- дети старшего возраста — 1 мг/сут;
- при мальабсорбции — 5–15 мг/сут.

Длительность терапии:

- при устранении причины дефицита фолатов — 4 месяца;
- невозможность устранения причины — поддерживающая терапия 2–4 мг/сут ежедневно.

Контроль эффективности терапии:

- ретикулоцитарный криз на 7–10-й день терапии;
- повышение уровней HGB на 10–12-й день;
- нормализация уровней HGB — 4–6-ю неделю;
- нормализация показателей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, гомоцистеина.

Применение фолината кальция:

- профилактика токсического действия:
 - МТХ;
 - триметоприм;
 - пириметамин;
 - фторурацил;
- фолиеводефицитная анемия, резистентная к терапии ФК: наследственный дефицит дигидрофолатредуктазы.

7.5. Применение витамина В₉ при беременности

Дефицит ФК при беременности может вызывать пороки развития нервной трубки у плода. Повреждающее действие на плод при дефиците витамина В₉ происходит на 26–28 день после зачатия. Состояние дефицита ФК при беременности составляет до 2 % общей детской смертности в Российской Федерации.

Пороки развития нервной трубки:

- анэнцефалия;
- цефалоцеле;
- менингоцеле;
- расщепление позвоночника (spina bifida).

Риск возникновения опасных состояний для плода и матери. Гомоцистеин токсичен для плаценты. Помимо повреждающего действия на плод, дефицит витамина В₉ может увеличивать риски следующих состояний:

- риск рождения ребенка с экстремально низкой массой тела;
- риск преждевременных родов;
- риск антенатальной гибели плода;
- риск преэклампсии и эклампсии.

Применение ФК при беременности:

- Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по оказанию антенатальной помощи для положительного опыта беременности, 2016: беременным женщинам рекомендовано назначать пероральные добавки с железом и ФК с содержанием 30–60 мг элементарного железа и 400 мкг (0,4 мг) ФК ежедневно для профилактики анемии, послеродового сепсиса, рождения маловесного ребенка и преждевременных родов;
- Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) «Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине», 2015: всем женщинам, планирующим беременность, с целью профилактики неблагоприятных последствий фолатной недостаточности

следует рекомендовать прием 400 мкг/сут синтетической ФК начиная с 30-дневного периода, предшествующего зачатию, и вплоть до окончания I триместра;

- Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Нормальная беременность», 2019: беременной пациентке рекомендовано назначить пероральный прием ФК на протяжении первых 12 недель беременности в дозе 400 мкг в день. Назначение ФК на протяжении первых 12 недель беременности снижает риск рождения ребенка с дефектом нервной трубки.

7.6. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин B₉?
2. Какие пищевые источники содержат витамин B₉?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина B₉?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина B₉?
5. Какие существуют препараты витамина B₉?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у витамина B₉?
7. Какие пороки развития могут развиваться у плода при дефиците B₉?

7.7. Тестовые задания

1. Выберите препарат, который применяется при гиперхромной анемии:
 - a) Фолиевая кислота;
 - b) Эпоэтин альфа;
 - c) Железа протеин сукцинилат;
 - d) Железа карбоксимальтозат.
2. Фолиевая кислота является препаратом для лечения:
 - a) гипохромной анемии;

- b) гиперхромной анемии;
 - c) апластической анемии;
 - d) гемолитической анемии.
3. Укажите роль **ФК** в кроветворении:
- a) входит в центр гема;
 - b) входит в состав глобиновых цепей;
 - c) участвует в синтезе пуриновых оснований ДНК эритро-
бластов;
 - d) активирует цианокобаламин.
4. Выберите активную форму витамина В₉:
- a) кобаламин;
 - b) цианокобаламин;
 - c) **ТГФК**;
 - d) внутренний фактор Касла.
5. Выберите препарат, стимулирующий образование азоти-
стых оснований ДНК эритроидных клеток-предшественниц:
- a) Железа протеин сукцинилат;
 - b) Железа сульфат;
 - c) Фолиевая кислота;
 - d) Железа сульфат + аскорбиновая кислота.
6. На синтез ДНК клеток-предшественников эритроидного
ряда влияют следующие препараты:
- a) Фолиевая кислота;
 - b) Железа сульфат;
 - c) Железа протеин сукцинилат;
 - d) Железа карбоксимальтозат.
7. Выберите из предложенного пути введения **ФК**:
- a) перорально в форме раствора;
 - b) внутримышечно;
 - c) внутривенно;
 - d) перорально в форме таблеток.
8. Из предложенного выберите активную коферментную фор-
му витамина В₉:
- a) **ФК**;

- b) ТГФК;
 - c) птероиловая кислота;
 - d) ПАБК.
9. Из предложенного выберите препарат витамина B₉:
- a) Цианокобаламин;
 - b) Метилкобаламин;
 - c) Тетрагидрофолиевая кислота;
 - d) Фолиевая кислота.
10. Из предложенного выберите фермент, активирующий ФК:
- a) дигидрооротатдегидрогеназа;
 - b) дигидрофолатредуктаза;
 - c) метионинсинтаза;
 - d) тимидилсинтаза.
11. Из предложенного выберите субстрат, дефицит которого в организме приводит к развитию макроцитарной анемии:
- a) железо;
 - b) витамин C;
 - c) витамин B₉;
 - d) витамин D.
12. Выберите биохимическую роль ФК из предложенного:
- a) изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА;
 - b) донор метильной группы для кобаламина в реакции синтеза метионина из гомоцистеина;
 - c) синтез гема;
 - d) включение железа в гем.
13. Выберите биохимическую роль ФК из предложенного:
- a) восстановление Fe^{3+} в Fe^{2+} в процессе его всасывания;
 - b) окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} в процессе его всасывания;
 - c) входит в состав церулоплазмина, окисляющего железо в плазме;
 - d) перенос одноуглеродных фрагментов в процессе синтеза пуриновых азотистых оснований.
14. Выберите биохимическую роль ФК из предложенного:
- a) входит в состав церулоплазмина, окисляющего железо в плазме;

- b) включение железа в состав гема;
- c) изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА;
- d) превращение дезоксиуридинмонофосфата в дезокситимидинмонофосфат.

15. Выберите биохимическое проявление дефицита ФК из предложенного:

- a) нарушение образования миелина;
- b) нарушение окисления железа в плазме;
- c) нарушение синтеза метионина из гомоцистеина;
- d) нарушение образования HGB.

16. Выберите биохимическое проявление дефицита ФК из предложенного:

- a) нарушение синтеза гема;
- b) нарушение синтеза пуриновых азотистых оснований ДНК и РНК;
- c) нарушение окисления железа в плазме;
- d) накопление метилмалоновой кислоты.

17. Выберите биохимическое проявление дефицита ФК из предложенного:

- a) накопление нейротоксичной метилмалоновой кислоты;
- b) нарушение восстановления железа в стенке двенадцатиперстной кишки;
- c) нарушение синтеза миелина;
- d) нарушение метилирования дезокси-УМФ и подавление синтеза дезокси-ТМФ.

Глава 8. Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ также называется кобаламином. Является водорастворимым витамином. Используется для лечения гиперхромной макроцитарной анемии. Является коферментом переноса одноуглеродных фрагментов. Принимает непосредственное участие в синтезе азотистых оснований. Вырабатывается только микроорганизмами, населяющими ЖКТ животных.

8.1. Общая информация о витамине В₁₂

Историческая справка:

- ♦ 1948 год — выделение витамина В₁₂ из печени в кристаллическом виде;
- ♦ 1955 год — Д. Ходжкин — структура витамина.

Пищевые источники:

- мясо;
- печень;
- практически отсутствует в растениях.

8.2. Биохимическая роль витамина В₁₂

Формы:

- неактивные формы (препараты):
 - Цианокобаламин;
 - Оксикобаламин;
- активные коферментные формы:
 - Метилкобаламин;
 - Дезоксиаденозилкобаламин.

Химическая структура витамина В₁₂ представляет собой (рис. 64):

- корриновое кольцо;
- 5,6-диметилбензимидазольный нуклеотид;
- R-группа, связанная с ионом кобальта.

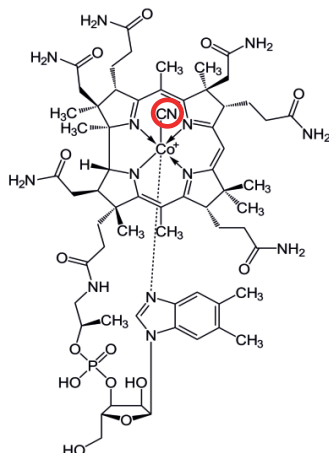


Рис. 64. Химическая структура витамина В₁₂

Всасывание и транспорт кобаламинов представлены на рисунке 65.

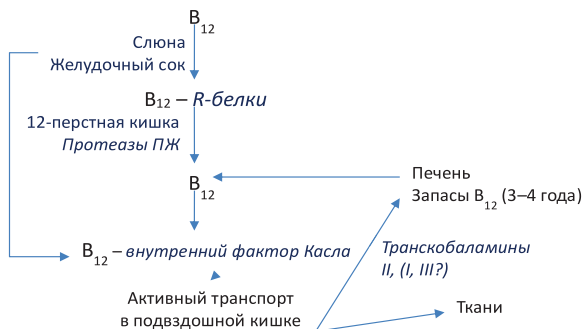


Рис. 65. Всасывание и транспорт кобаламинов

Коферментные формы:

- метилкобаламин:
 - перенос одноуглеродных фрагментов;
 - обмен ТГФК;
- дезоксиаденозилкобаламин — изомеризация метилмалонил-КоА.

Роль метилкобаламина заключается в следующем (рис. 66):

- в клетках метил-ТГФК отдает метильную группу витамину B_{12} и становится свободной ТГФК;
- ТГФК участвует в синтезе пуринов;
- метионин необходим для синтеза S-аденозилметионина (SAM), участвующего в образовании фосфолипидов.

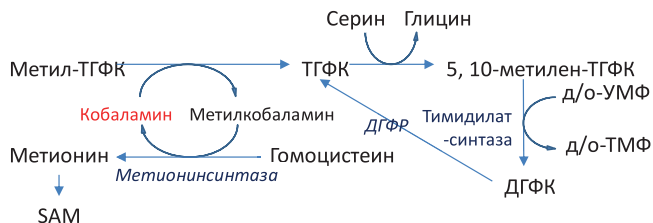


Рис. 66. Роль метилкобаламина

Роль дезоксиаденозилкобаламина отводится следующим реакциям (рис. 67):

- участие в метаболизме пропионил-КоА;
- пропионил-КоА образуется при окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и аминокислот с разветвленной цепью;
- важнейшая реакция — изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.



Рис. 67. Роль дезоксиаденозилкобаламина

- прогрессирующая гиперхромная, макроцитарная анемия;
- мегалобластный эритропоэз;
- морфологические аномалии в кроветворении в костном мозге.

Часто ассоциируется с развитием патологических психо-неврологических симптомов (фуникулярный миелоз).

Клиника дефицита B_{12} :

- 1) анемический синдром;
- 2) гастроинтестинальный синдром:
 - «лакированный язык» — атрофический глоссит;
 - дисгевзия;
 - энтерит;
 - атрофический гастрит;
- 3) неврологический синдром:
 - периферические симптомы — сенсорная полинейропатия;
 - центральные симптомы — фуникулярный миелоз (сенситивная атаксия), психические расстройства (бред, галлюцинации, деменция).

Диагностика:

- общий анализ крови:
 - гиперхромия и макроцитоз;
 - анизоцитоз, пойкилоцитоз;
 - тельца Жолли (остатки ядерного вещества), кольца Ке-бота (нуклеолеммы);
- биохимический анализ крови:
 - высокая активность ЛДГ;
 - повышение непрямого билирубина;
 - низкое содержание B_{12} ;
 - нормальное содержание ФК;
- миелограмма:
 - гиперплазия эритроидного ростка;
 - мегалобластический тип кроветворения;
 - преобладание базофильных форм эритроцитов («синий» костный мозг).

Дифференциальную диагностику проводят со следующими состояниями:

- дефицит ФК;
- миелодиспластические синдромы;
- апластические анемии.

Не рекомендуется начинать лечение цианокобаламином до забора крови и миелограммы из-за крайне быстрого регресса лабораторных проявлений.

8.4. Препараты витамина В₁₂

Основные препараты:

- Цианокобаламин:
 - таблетки;
 - раствор для инъекций;
- Оксикобаламин — не зарегистрирован в РФ.

Применение:

- В₁₂-дефицитная анемия;
- комплексная терапия полинейропатий;
- профилактика дефицита В₁₂:
 - прием бигуанидов;
 - прием парааминосалициловой кислоты;
 - патология ЖКТ с нарушением абсорбции В₁₂.

Применение при В₁₂-дефицитной анемии. Терапия цианокобаламином внутривенно или внутримышечно 200–400 мкг/сутки 2–4 недели.

Длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от степени тяжести. Терапия проводится до регресса лабораторных и морфологических проявлений + 10–14 дней для насыщения депо.

Контроль эффективности терапии:

- клиническое улучшение — через 3–5 инъекций;
- повышение HGB — через 7–10 дней;
- ретикулоцитарный криз — на 5–7 дни терапии;
- снижение ЛДГ.

Профилактика рецидивов. При невозможности устранения причины — профилактические курсы по 500 мкг/сутки по 5–15 инъекций на курс ежегодно.

8.5. Контрольные вопросы

1. Какое другое название имеет витамин B_{12} ?
2. Какие пищевые источники содержат витамин B_{12} ?
3. В чем заключается биохимическая роль витамина B_{12} ?
4. Какие этиология и клиника авитаминоза витамина B_{12} ?
5. Какие существуют препараты витамина B_{12} ?
6. Какие имеются показания и побочные эффекты у витамина B_{12} ?
7. Какова длительность терапии препаратами B_{12} при его дефиците?

8.6. Тестовые задания

1. Выберите из предложенного пути введения цианокобаламина для лечения пернициозной анемии:
 - a) перорально в форме раствора;
 - b) внутримышечно;
 - c) внутривенно;
 - d) перорально в форме таблеток.
2. Из предложенного выберите активную коферментную форму витамина B_{12} :
 - a) фолат;
 - b) тетрагидрофолат;
 - c) цианокобаламин;
 - d) дезоксиаденозилкобаламин.
3. Из предложенного выберите активную коферментную форму витамина B_{12} :
 - a) цианокобаламин;

- b) оксикобаламин;
 - c) метилкобаламин;
 - d) тетрагидрофолат.
4. Из предложенного выберите препарат витамина В₁₂:
- a) Фолиевая кислота;
 - b) Цианокобаламин;
 - c) Метилкобаламин;
 - d) Дезоксиаденозилкобаламин.
5. Из предложенного выберите белок, необходимый для всасывания витамина В₁₂ в ЖКТ:
- a) муцин;
 - b) внутренний фактор Касла;
 - c) внешний фактор Касла;
 - d) трипсин.
6. Из предложенного выберите субстрат, дефицит которого в организме приводит к развитию макроцитарной анемии:
- a) витамин С;
 - b) витамин В₁₂;
 - c) железо;
 - d) медь.
7. Выберите биохимическую роль витамина В₁₂ из предложенного:
- a) перенос метильной группы с метил-ТГФК;
 - b) восстановление Fe^{3+} в Fe^{2+} в процессе его всасывания;
 - c) окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} в процессе его всасывания;
 - d) трансмембранный перенос железа.
8. Выберите биохимическую роль витамина В₁₂ из предложенного:
- a) изомеризация метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА;
 - b) включение железа в состав гема;
 - c) трансмембранный перенос железа;
 - d) участие в работе неферментативной антиоксидантной системы.

9. Выберите биохимическое проявление дефицита витамина B_{12} из предложенного:

- a) нарушение образования HGB;
- b) нарушение образования азотистых оснований РНК и ДНК;
- c) нарушение окисления железа церулоплазмином;
- d) усиление свободнорадикального окисления.

10. Выберите биохимическое проявление дефицита витамина B_{12} из предложенного:

- a) нарушение окисления железа церулоплазмином;
- b) накопление метилмалоновой кислоты в нервной системе;
- c) ускорение утилизации ФК;
- d) нарушение образования HGB.

11. Выберите биохимическое проявление дефицита витамина B_{12} из предложенного:

- a) усиление свободнорадикального окисления;
- b) нарушение образования HGB;
- c) нарушение образования миелина;
- d) нарушение образования глицина из серина.

12. Выберите препарат, стимулирующий образование азотистых оснований ДНК эритроидных клеток-предшественниц:

- a) Железа протеин сукциниллат;
- b) Железа сульфат;
- c) Цианокобаламин;
- d) Железа сульфат + аскорбиновая кислота.

13. Укажите роль витамина B_{12} в кроветворении:

- a) входит в центр гема;
- b) входит в состав глобиновых цепей;
- c) участвует в синтезе пуриновых оснований ДНК эритро-бластов;
- d) активирует ФК.

14. Цианокобаламин является препаратом для лечения:

- a) гипохромной анемии;
- b) гиперхромной анемии;

- c) апластической анемии;
 - d) гемолитической анемии.
15. Препараты витамина В₁₂ используются для лечения:
- a) гипохромной анемии;
 - b) гиперхромной анемии;
 - c) апластической анемии;
 - d) гемолитической анемии.
16. Цианокобаламин является препаратом:
- a) **ФК**;
 - b) двухвалентного железа;
 - c) трехвалентного железа;
 - d) витамина В₁₂.
17. Выберите препарат, который применяется при гиперхромной анемии:
- a) Цианокобаламин;
 - b) Железа сульфат;
 - c) Железа протеин-сукциниллат;
 - d) Железа сульфат + аскорбиновая кислота.
18. Выберите препарат витамина В₁₂:
- a) Железа карбоксимальтозат;
 - b) Железа протеин сукциниллат;
 - c) Фолиевая кислота;
 - d) Цианокобаламин.

Глава 9. Железо

При недостатке железа в организме развивается ЖДА, связанная со снижением содержания HGB в эритроцитах. HGB состоит из 4 глобиновых цепей, 4 гемов (протопорфириновое кольцо, Fe^{2+}). Синтез гема сложен и проходит несколько этапов (рис. 69).

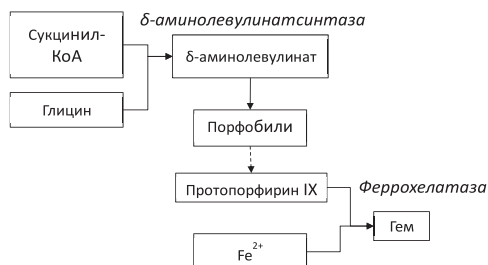


Рис. 69. Синтез гема

Различные белки в организме содержат железо (табл. 5). Они могут быть как гемовыми, так негемовыми (железосерными).

Таблица 5

Железосодержащие белки

Группа	Белок	Функции
Гемовые белки	HGB	Транспорт кислорода с кровью
	Миоглобин	Накопление кислорода в мышечных тканях и облегчение его диффузии
	Цитохромы	Окислительно-восстановительные реакции

Окончание табл. 5

Группа	Белок	Функции
Негемовые (железосерные) белки	Аконитаза	Цикл Кребса
	НАДН-дегидрогеназа	I комплекс дыхательной цепи
	Сукцинатдегидрогеназа	Цикл Кребса; II комплекс дыхательной цепи

9.1. Общая информация о железе

Историческая справка:

- ◇ 460–377 года до н. э. — Гиппократ — применение железа в качестве кровоостанавливающего лекарственного средства;
- ◇ 1660 год — назначение железа с целью «укрепления сил» пациентам с «малокровием»;
- ◇ XVIII век — А. П. Бестужев-Рюмин — «бестужевские» капли, содержащие железа хлорид в смеси этанола и этилового эфира для «укрепления сил»;
- ◇ 1713 год — Л. Лемери — присутствие железа в крови человека;
- ◇ 1720–1730 года — В. Менгини — доказательства увеличения содержания железа в организме посредством употребления железосодержащей пищи;
- ◇ 1825–1962 года — изучение структуры и роли HGB;
- ◇ 1832 год — П. Блауд использование железа сульфат для лечения «малокровия»;
- ◇ 1840 год — С. Карри — наличие железа в молекуле HGB;
- ◇ 1962 год — М. Перуц — изучение структуры железа и его роли в молекуле HGB (Нобелевская премия, 1962 год).

Пищевые источники:

- тимьян, чабрец, мята, петрушка, шпинат, чечевица;
- горох, фасоль;
- кукуруза;
- фундук, арахис, кешью;
- печень, легкие;

- перец;
- какао, шоколад.

9.2. Биохимическая роль железа

Формы:

- гемовое (животные источники) — Fe^{2+} ;
- негемовое (растительные источники):
 - Fe^{2+} ;
 - Fe^{3+} .

Всасывание железа проходит несколько этапов (рис. 70).

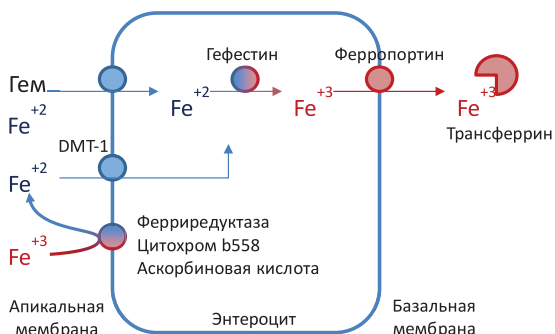


Рис. 70. Всасывание железа

Факторы, влияющие на всасывание железа:

- повышающие всасывание:
 - нормальная кислотность желудочного сока;
 - аскорбиновая кислота;
- снижающие всасывание:
 - гипохлоргидрия;
 - комплексообразующие агенты (танины чая и кофе, белки молока);
 - фосфаты.

Регуляция обмена железа представлена на рисунке 71.

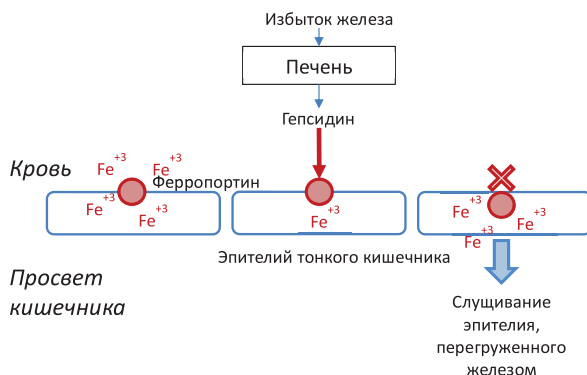


Рис. 71. Регуляция обмена железа

9.3. Дефицит железа

Этиология:

- повышение потребности:
 - беременность;
 - лактация;
 - период интенсивного роста;
- повышение потери — хроническая кровопотеря (ЯБ, болезнь Крона, обильные менструации, онкопатология);
- снижение потребления:
 - дефицит красного мяса в рационе (низкий уровень жизни, вегетарианство);
 - операции на желудочно-кишечный тракт — ЖКТ (резекция);
 - обильное потребление чая, кофе, молока.

Последовательность изменений железа в тканевом депо и депо эритронов различна в зависимости от состояния пациента (рис. 72).

Клиника:

- сидеропенический синдром:
 - мышечная слабость (сфинктеры — недержание кала и мочи);

- эпителиальные симптомы (гастроэнтероколит, хейлит, ангулярный стоматит, выпадение волос, койлонихии);
- неврологические симптомы (пикацизм — извращение вкуса (pica chlorotica), когнитивный дефицит);
- анемический синдром:
 - слабость;
 - одышка;
 - бледность кожи и слизистых;
 - анемические шумы в сердце.

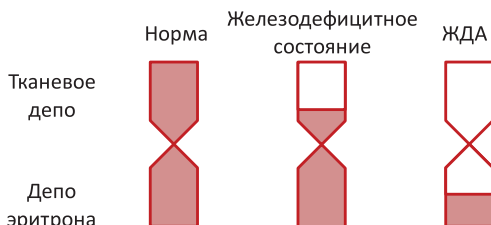


Рис. 72. Последовательность изменений количества железа

Лабораторная диагностика:

- ↓ HGB, среднее содержание HGB в эритроците, средняя концентрация HGB в эритроците;
- ↑ коэффициент анизоцитоза эритроцитов;
- ↓ железо, ферритин.

9.4. Препараты железа

Основные препараты:

- препараты двухвалентного железа (для перорального приема):
 - Железа сульфат;
 - Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
 - Железа фумарат + ФК;
 - Железа глюконат;

- препараты трехвалентного железа:
 - для перорального приема — Железа протеин сукцинилат;
 - для перорального и внутримышечного введения — Железа (III) гидроксид полимальтозат;
 - для внутривенного введения:
 - ◊ Железа (III) карбоксимальтозат;
 - ◊ Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.

Сравнительная характеристика препаратов. Двухвалентное и трехвалентное железо различаются между собой по пути введения, всасыванию, насыщаемости депо, возможности передозировки, переносимости и отношению пациента к их приему (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика препаратов железа

Признак	II	III
Пути введения	Только внутрь	Внутрь и парентерально
Всасывание	Быстрое, есть специфические переносчики	Медленное, нет специфических переносчиков, требуется восстановление до Fe^{2+}
Насыщение депо	Быстрое	Медленное
Возможность передозировки	Вероятная	Низкая
Переносимость	Высокая частота нежелательных реакций	Сравнительно невысокая частота нежелательных реакций
Комплаентность пациента	Низкая	Высокая

Показания к парентеральному введению железа — невозможность перорального приема препаратов:

- нарушенное всасывание железа вследствие заболеваний ЖКТ (резекция кишечника, спру и др.);
- полное парентеральное питание;
- выраженная непереносимость пероральных препаратов;
- анемия тяжелой степени при необходимости быстрого восполнения депо.

Применение:

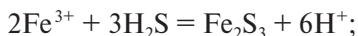
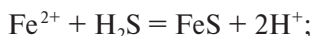
- лечение дефицита железа;
- лечение ЖДА;
- профилактика железодефицитных состояний в период беременности, лактации и у доноров крови.

Побочные эффекты:

- изжога, тошнота, дискомфорт в эпигастрии;
- запоры, диарея;
- потемнение эмали зубов (для жидких форм);
- черное окрашивание стула;
- отравление железом;
- при парентеральном введении возможны тахикардия и анафилактический шок.

Механизм развития побочных эффектов:

- связывание сероводорода в ЖКТ:



- сероводород — стимулятор перистальтики ЖКТ;
- Fe^{2+} участвует в реакции Фентона:



- продукция активные формы кислорода приводит к воспалению слизистой оболочки ЖКТ.

Отравление железом:

- через 30 минут — несколько часов после приема;
- морфология: геморрагический гастроэнтерит и некроз печени;
- клиника:
 - боль в животе, понос, рвота коричневого цвета;
 - цианоз или бледность, метаболический ацидоз, гипервентиляция, шок.

Лечение отравления железом:

- промывание желудка;
- обзорная рентгенография органов брюшной полости. Множественные тени — признак продолжения абсорбции;

- дефероксамин внутривенно: комплексообразующий агент.

9.5. Контрольные вопросы

1. Какие пищевые источники содержат железо?
2. В чем заключается биохимическая роль железа?
3. Какие этиология и клиника дефицита железа?
4. Какие существуют препараты железа?
5. Какие имеются показания и побочные эффекты у препаратов железа?
6. В чем заключается механизм развития побочных эффектов у препаратов железа?

9.6. Тестовые задания

1. Выберите препарат, который применяется при гипохромной анемии:
 - a) Железа протеин сукциниллат;
 - b) Цианокобаламин;
 - c) Фолиевая кислота;
 - d) Эпоэтин альфа.
2. Выберите препарат, который применяется при гипохромной анемии:
 - a) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
 - b) Оксикобаламин;
 - c) Цианокобаламин;
 - d) Фолиевая кислота.
3. Выберите препарат, который применяется при гипохромной анемии:
 - a) Железа гидроксид полимальтозат;
 - b) Витамин B₁₂;

- c) Витамин В₉;
- d) Фолиевая кислота.

4. Выберите препарат, который применяется при гипохромной анемии:

- a) Фолиевая кислота;
- b) Железа сульфат;
- c) Витамин В₁₂;
- d) Витамин В₉.

5. Выберите препарат двухвалентного железа из предложенного:

- a) Железа протеин сукциниллат;
- b) Железа сульфат;
- c) Железа гидроксид полимальтозат;
- d) Железа карбоксимальтозат.

6. Выберите препараты двухвалентного железа из предложенного:

- a) Железа карбоксимальтозат;
- b) Железа сульфат;
- c) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
- d) Цианокобаламин.

7. Выберите препарат трехвалентного железа из предложенного:

- a) Железа сульфат;
- b) Железа протеин сукциниллат;
- c) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
- d) Оксикобаламин.

8. Выберите препарат трехвалентного железа из предложенного:

- a) Железа сульфат;
- b) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
- c) Железа гидроксид полимальтозат;
- d) Цианокобаламин.

9. Выберите препарат трехвалентного железа из предложенного:

- a) Железа сульфат;
- b) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
- c) Железа карбоксимальтозат;
- d) Эпоэтин альфа.

10. Выберите препараты железа для перорального применения:

- a) Железа сульфат;
- b) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
- c) Железа протеин сукциниллат;
- d) Железа карбоксимальтозат.

11. Выберите препараты железа для парентерального применения:

- a) Железа протеин сукциниллат;
- b) Железа сульфат + аскорбиновая кислота;
- c) Железа гидроксид полимальтозат;
- d) Железа карбоксимальтозат.

12. Железа гидроксид полимальтозат является препаратом:

- a) двухвалентного железа для парентерального введения;
- b) двухвалентного железа для перорального приема;
- c) трехвалентного железа для парентерального введения;
- d) трехвалентного железа для перорального приема.

13. Железа протеин сукциниллат является препаратом:

- a) двухвалентного железа для парентерального введения;
- b) двухвалентного железа для перорального приема;
- c) трехвалентного железа для парентерального введения;
- d) трехвалентного железа для перорального приема.

14. Железа сульфат является препаратом:

- a) двухвалентного железа для парентерального введения;

- b) двухвалентного железа для перорального приема;
- c) трехвалентного железа для парентерального введения;
- d) трехвалентного железа для перорального приема.

15. Железа сульфат + аскорбиновая кислота является препаратом:

- a) двухвалентного железа для парентерального введения;
- b) двухвалентного железа для перорального приема;
- c) трехвалентного железа для парентерального введения;
- d) трехвалентного железа для перорального приема.

16. Железа карбоксимальтозат является препаратом:

- a) двухвалентного железа для парентерального введения;
- b) двухвалентного железа для перорального приема;
- c) трехвалентного железа для парентерального введения;
- d) трехвалентного железа для перорального приема.

17. Железа сульфат является препаратом для лечения:

- a) гипохромной анемии;
- b) гиперхромной анемии;
- c) апластической анемии;
- d) гемолитической анемии.

18. Железа сульфат + аскорбиновая кислота является препаратом для лечения:

- a) гипохромной анемии;
- b) гиперхромной анемии;
- c) апластической анемии;
- d) гемолитической анемии.

19. Железа протеин сукциниллат является препаратом для лечения:

- a) гипохромной анемии;
- b) гиперхромной анемии;
- c) апластической анемии;
- d) гемолитической анемии.

20. Железа гидроксид полимальтозат является препаратом для лечения:

- a) гипохромной анемии;
- b) гиперхромной анемии;
- c) апластической анемии;
- d) гемолитической анемии.

21. Железа карбоксимальтозат является препаратом для лечения:

- a) гипохромной анемии;
- b) гиперхромной анемии;
- c) апластической анемии;
- d) гемолитической анемии.

22. Укажите роль железа в кроветворении:

- a) входит в центр гема;
- b) входит в состав глобиновых цепей;
- c) участвует в синтезе пуриновых оснований ДНК эритробластов;
- d) участвует в синтезе пиримидиновых оснований ДНК эритробластов.

23. Что из перечисленного непосредственно принимает участие в синтезе HGB?

- a) железо;
- b) ФК;
- c) цианокобаламин;
- d) кобаламин.

24. Выберите показание к применению препаратов железа:

- a) мегалобластная гиперхромная анемия;
- b) гипохромная анемия;
- c) аплазия костного мозга;
- d) гемолитическая анемия.

25. Выберите показания к применению препаратов железа:

- a) мегалобластная гиперхромная анемия;

- b) лечение латентного дефицита железа;
- c) профилактика дефицита железа у беременных;
- d) гемолитическая анемия.

26. Выберите показание к парентеральному применению препаратов железа:

- a) латентный дефицит железа;
- b) профилактика железодефицита у беременных;
- c) необходимость быстрого восполнения дефицита железа;
- d) гипохромная анемия средней степени тяжести.

27. Выберите показание к парентеральному применению препаратов железа:

- a) латентный дефицит железа;
- b) профилактика железодефицита у беременных;
- c) непереносимость пероральных форм препаратов железа;
- d) активное кровотечение.

28. Выберите показание к парентеральному применению препаратов железа:

- a) латентный дефицит железа;
- b) гиперхромная анемия;
- c) сниженное всасывание железа в кишечнике;
- d) активное кровотечение.

29. Выберите побочный эффект препаратов железа при пероральном введении:

- a) анемия;
- b) коричневое окрашивание зубов;
- c) сухой кашель;
- d) брадикардия.

30. Выберите побочный эффект препаратов железа при пероральном введении:

- a) диспепсия;

- b) ангионевротический отек;
- c) кровотечения;
- d) боли в суставах.

31. Выберите побочный эффект препаратов железа при быстром внутривенном введении:

- a) диспепсия;
- b) сухой кашель;
- c) тахикардия;
- d) кровотечения.

Глава 10. Витамин К

Витамин К — группа жирорастворимых соединений, производных нафтохинона. Он имеет большое значение в свертывании крови: участвует в образовании в печени протромбина и проконвертина и формировании и восстановлении костей за счет активации связывания кальция костной тканью.

Витамин К также играет важную роль в здоровье сердечно-сосудистой системы посредством регуляции гомеостаза кальция. Воздействие этого витамина на нее опосредовано активацией остеокальцина, известного как матриксный белок Gla. В неактивной форме этот белок связан с различными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, включая повышенную жесткость артерий, кальцификацию сосудов и клапанов, резистентность к инсулину и тяжесть сердечной недостаточности, что в конечном итоге увеличивает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Добавление к пище витамина К связано с улучшением сердечно-сосудистых исходов за счет изменения системной кальцификации и жесткости артерий.

10.1. Общая информация о витамине К

Историческая справка:

- ◇ 1929 год — случайное обнаружение витамина К в ходе экспериментов по метаболизму стеролов;
- ◇ 1930-е года — выделены и охарактеризованы филлохинон и менахинон;
- ◇ начало 1940-х годов — обнаружение первых антагонистов витамина К;
- ◇ 1948 год — регистрация варфарина в качестве яда от грызунов;

- ◇ 1970-е года — открытие γ -карбоксиглутаминовой кислоты, являющейся общей для всех белков витамина К;
- ◇ 1990–2000-е года — воздействие витамина К на кости и сердечно-сосудистую систему.

Пищевые источники:

- шпинат;
- брокколи;
- морская капуста;
- цветная капуста;
- рожь;
- овес;
- плоды шиповника;
- авокадо;
- зеленый чай;
- репчатый лук;
- чечевица;
- оливковое масло;
- льняное масло.

10.2. Биохимическая роль витамина К

Формы:

- К₁ — филлохинон, содержится в растениях (зеленые части);
- К₂ — менахинон, вырабатывается флорой кишечника.

Обе формы усваиваются организмом.

Витамин К имеет два состояния: эпоксид (неактивный) и гидрохинон (активный). Активация катализируется витамин К-эпоксид-редуктазой (рис. 73).

Биохимическая роль:

- витамин К (гидрохинон) — кофермент карбоксилирования витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), рис. 74;

- карбоксилированные факторы могут связывать кальций и полноценно осуществлять гемостаз.

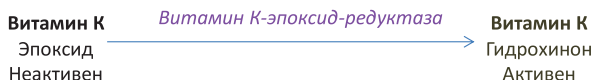


Рис. 73. Два состояния витамина К



Рис. 74. Витамин К — кофермент карбоксилирования

Кишечная абсорбция витамина К происходит по хорошо известному пути, который применим к большинству пищевых липидов и включает солюбилизацию, зависимую от солей желчных кислот и ПЖЖ, поглощение смешанных мицелл энтероцитами, упаковку пищевых липидов в хиломикроны и их экзоцитоз в лимфатическую систему.

10.3. Патологии, связанные с обменом витамина К

Гиповитаминоз — нарушение коагуляционного гемостаза и нарушение минерализации костной ткани (дефицит остеокальцина, также содержащего карбоксиглутаминовую кислоту).

Гипервитаминоз:

- тромбозы;
- тромбоэмболии.

10.4. Препараты витамина К

Основные препараты — синтетический аналог витамина К — Викасол.

Применение:

- геморрагический синдром;
- в составе комплексной терапии дисфункциональных маточных кровотечений, меноррагий;
- геморрагическая болезнь новорожденных;
- передозировка препаратов-антагонистов витамина К (Варфарин, Фениндион, Аценокумарол).

Побочные эффекты:

- гемолитическая анемия;
- бронхоспазм;
- транзиторное снижение АД;
- тахикардия;
- желтуха (в т. ч. ядерная желтуха у новорожденных детей).

Противопоказания:

- тромбоэмболия;
- гемолитическая болезнь новорожденных;
- беременность.

10.5. Контрольные вопросы

1. Какие пищевые источники содержат витамин К?
2. В чем заключается биохимическая роль витамина К?
3. В чем заключаются проявления гиповитаминоза и гипервитаминоза витамина К?
4. Как называется синтетический аналог витамина К?
5. Какие имеются показания и побочные эффекты у препаратов витамина К?

10.6. Тестовые задания

1. Выберите препарат, который является синтетическим аналогом витамина К:
 - a) Железа протеин сукциниллат;
 - b) Цианокобаламин;
 - c) Викасол;
 - d) Ретинол.
2. В каких пищевых источниках содержится большее содержание витамина К:
 - a) шпинат;
 - b) брокколи;
 - c) говяжья печень;
 - d) черника.
3. При гиповитаминозе витамина К характерны следующие состояния:
 - a) тромбоз;
 - b) кровотечение из носа;
 - c) нарушение минерализации костной ткани;
 - d) верно все.
4. Укажите неактивное состояние витамина К:
 - a) эпоксид;
 - b) гидрохинон;
 - c) карбоксиглутаминовая кислота;
 - d) К-эпоксид-редуктаза.
5. При гипervитаминозе витамина К характерны следующие состояния:
 - a) тромбоз;
 - b) тромбоземболия;
 - c) нарушение минерализации костной ткани;
 - d) верно все.
6. Выберите побочный эффект препарата, который является синтетическим аналогом витамина К:
 - a) гемолитическая анемия;

- b) брадикардия;
 - c) бронходилатация;
 - d) повышение артериального давления.
7. Выберите побочные эффекты препарата, который является синтетическим аналогом витамина К:
- a) бронхоспазм;
 - b) брадикардия;
 - c) транзитное снижение артериального давления;
 - d) повышение артериального давления.
8. Выберите форму витамина К, которая вырабатывается флорой кишечника:
- a) филлохинон;
 - b) менахинон;
 - c) пиридоксаль;
 - d) пиридоксамин.
9. Выберите форму витамина К, которая содержится в растениях:
- a) филлохинон;
 - b) менахинон;
 - c) пиридоксаль;
 - d) пиридоксамин.
10. Выберите противопоказания к препарату, который является синтетическим аналогом витамина К:
- a) беременность;
 - b) брадикардия;
 - c) тромбоэмболия;
 - d) артериальная гипертензия.

Заключение

Витамины являются антиоксидантами, прогормонами или кофакторами метаболических реакций и жизненно важны для поддержания нормальных физиологических функций, обмена веществ и роста. В наиболее тяжелых случаях дефицит микроэлементов может вызвать опасные для жизни состояния, такие как бери-бери (дефицит витамина B_1), пеллагра (витамин B_3) и цинга (витамин С). Вследствие этого понимание биохимической роли витаминов, этиологии и клинической картины гиповитаминозов и гипервитаминозов, влияния препаратов витаминов на органы и системы, поможет в правильном и адекватном назначении пациентам препаратов витаминов.

Ситуационные задачи и задания

Задача № 1

В приемный покой многопрофильного стационара доставлен больной, 40 лет. Пациент дезориентирован во времени и пространстве, со слов родственников заговаривается, теряет нить рассуждения. Также они отмечают у пациента жидкий стул 2–3 раза в день. Описанные неврологические жалобы развились 2 суток назад, диарея — 7 суток назад.

Из анамнеза жизни: 4 месяца назад выявлен инфильтративный туберкулез легких, начата химиотерапия по режиму лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза. В связи с отсутствием бактериовыделения фаза продолжения терапии проводится амбулаторно, в настоящее время пациент получает изониазид, пиразинамид и рифампицин.

При осмотре обнаружена мелкоточечная зудящая сыпь по всему телу, выраженное шелушение кожи тыла кистей и стоп. Дыхание без особенностей, тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот умеренно болезненный при пальпации в мезогастрии, перитонеальные симптомы отсутствуют. Масса тела 55 кг, рост 170 см.

На основании данных анамнеза и объективного осмотра врач заподозрил у пациента наличие дефицита одного из витаминов.

Вопросы

1. Какой из принимаемых пациентом противотуберкулезных препаратов проявляет антивитаминовые свойства?
2. Выделите клинические синдромы, наблюдаемые у пациента.
3. Дефицит какого витамина ассоциируется с выделенной у пациента триадой симптомов?

4. Укажите развившееся у пациента заболевание.
5. Укажите международное непатентованное наименование противотуберкулезного препарата, способного вызвать данное заболевание.
6. Укажите механизм развития возникшего у пациента состояния.
7. Предложите препарат для лечения данного заболевания и укажите путь его введения.

Задача № 2

Этап 1. Пациентка А., 21 год, обратилась к дерматологу с жалобами на высыпания на лице папулезно-пустулезного характера. На основании данных анамнеза и осмотра дерматолог установил диагноз — угревая сыпь средней степени тяжести. Он назначил пациентке местное применение синтетического препарата, являющегося производным витамина.

Вопросы

1. Какой витамин участвует в процессах регуляции пролиферации эпителиальных тканей?
2. Какой препарат данного витамина рекомендован для лечения акне легкой и средней тяжести?
3. Укажите молекулярную структуру, являющуюся мишенью фармакодинамики данного препарата.

Этап 2. Через 3 месяца пациентка повторно обратилась к дерматологу с жалобами на сухость кожи лица. Дерматолог расценил данное явление как нежелательную реакцию в ответ на применение терапии.

Вопросы

1. Какие нежелательные реакции можно ожидать при использовании адапалена?
2. Каков механизм развития нежелательных эффектов адапалена?

Этап 3. Через 6 месяцев после окончания курса терапии пациентка повторно обратилась к дерматологу. Врач отметил отсутствие

клинически значимого улучшения при использовании местной терапии и назначил синтетическое производное того же витамина для системного применения. Из дополнительного расспроса стало известно, что пациентка ведет половую жизнь, используемый способ контрацепции — презерватив.

Вопросы

1. Какой препарат рекомендован для лечения тяжелых (конглобатных, рубцовых) и резистентных к топической терапии форм акне?
2. Аналогом какой формы витамина является данный препарат?
3. Какую функцию в организме выполняет выбранная форма витамина?
4. О чем должны быть предупреждены пациентки фертильного возраста, получающие терапию данным препаратом?

Этап 4. Через 3 месяца от начала терапии изотретиноином пациентка вновь обратилась к дерматологу с жалобами на выраженную сухость кожи и частые носовые кровотечения. Врач расценил данные явления как побочные эффекты препарата. Пациентка сообщила врачу, что собирается провести ближайший отпуск в Турции, и спросила, не могут ли усугубиться побочные эффекты в путешествии.

Вопросы

1. Какие нежелательные реакции связаны с применением изотретиноина?
2. Возможно ли усугубление данных реакций при интенсивной инсоляции? Почему?

Задание № 1

1.1. Соотнесите витамин и заболевание, которое развивается при его дефиците:

витамин	заболевание
1) В ₁	а) бери-бери

витамин	заболевание
2) B ₃	b) гемералопия
3) B ₉	c) макроцитарная анемия без неврологической симптоматики
4) B ₁₂	d) макроцитарная анемия с неврологической симптоматикой
5) C	e) пеллагра
6) A	f) рахит
7) D	g) цинга

1.2. Соотнесите препарат и витамин, дефицит которого он восполняет:

препарат	витамин
1) Альфакальцидол	a) B ₂
2) Аскорбиновая кислота	b) B ₁
3) Бенфотиамин	c) B ₃
4) Кальция фолинат	d) B ₆
5) Никотиновая кислота	e) B ₁₂
6) Пиридоксин	f) B ₉
7) Рибофлавин-мононуклеотид	g) D
8) Цианокобаламин	h) C

1.3. Укажите показания, по которым назначаются препараты:

препарат	показание
1) Изотретиноин	a) бери-бери
2) Кальция фолинат	b) в комплексной терапии остеопороза
3) Колекальциферол	c) гемералопия
4) Никотиновая кислота	d) интоксикация МТХ
5) Пиридоксин	e) макроцитарная анемия
6) Ретинол	f) отравление изониазидом
7) Рибофлавин-мононуклеотид	g) пеллагра
8) Тиамин	h) тяжелые формы угревой сыпи
9) Фолиевая кислота	i) установленный дефицит B ₂
10) Цианокобаламин	

1.4. Заполните пропуски в тексте.

Антивитаминами ФК являются противовоспалительный препарат <1>, противоэпилептическое средство-блокатор натриевых каналов <2>, противоэпилептическое средство смешанного действия <3>, а также этанол.

Противотуберкулезный препарат <4> является антагонистом витамина-кофермента оксидоредуктаз <5> и витамина-кофермента трансминаз <6>.

1.5. Соотнесите препараты и нежелательные реакции при их применении:

препарат	нежелательная реакция
a) Аскорбиновая кислота	a) активация опухолевого роста
b) Изотретиноин	b) гиперкальциемия
c) Колекальциферол	c) оксалурия
d) Никотиновая кислота	d) ортостатическая гипотензия
e) Пиридоксин	e) остановка лактации
f) Цианокобаламин	f) сухость и шелушение кожи

1.6. Соотнесите препарат и пути его введения:

препарат	путь введения
1) Тиамин	a) внутримышечно
2) Рибофлавин-моноклеотид	b) внутрь
3) Никотиновая кислота	c) трансдермально
4) Пиридоксин	
5) Фолиевая кислота	
6) Цианокобаламин	
7) Ретинол	
8) Изотретиноин	
9) Колекальциферол	
10) Альфакальцидол	

1.7. Установите, какие формы витаминов представляют собой лекарственные препараты списка:

препарат	форма	витамин
1) Альфакальцидол	A) активная	a) B ₁
2) Изотретиноин	B) неактивная	b) B ₂
3) Колекальциферол		c) B ₃
4) Никотиновая кислота		d) B ₆
5) Пиридоксин		e) B ₉
6) Ретинол		f) B ₁₂
7) Рибофлавин-монопнуклеотид		g) A
8) Тиамин		h) D
9) Фолиевая кислота		i) E
10) Цианокобаламин		

1.8. Установите соответствие препарата и механизма его действия:

препарат	механизм действия
1) Тиамин	a) связывание с ядерными рецепторами RAR
2) Фолиевая кислота	b) связывание с ядерными рецепторами VDR
3) Цианокобаламин	c) участие в работе ферментов углеводного обмена
4) Изотретиноин	d) деметилирование ФК, участие в изомеризации малонил-КоА
5) Колекальциферол	e) перенос одноуглеродных фрагментов в синтезе пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований

Задание № 2

2.1. Укажите степень окисления железа, входящего в состав белков в списке:

белок	степень окисления железа
1) HGB	a) 2+
2) миоглобин	b) 3+
3) NADH-дегидрогеназа	
4) трансферрин	
5) цитохром С	

2.2. Соотнесите этап обмена железа в организме и белок, который в нем участвует:

процесс	белок
1) восстановление Fe^{3+} в Fe^{2+} на апикальной мембране энтероцитов	a) гепсидин
2) транспорт Fe^{2+} через мембрану клеток	b) гепфестин
3) окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} в цитоплазме клеток	c) переносчик двухвалентных металлов DMT-1
4) транспорт Fe^{3+} через базальную мембрану энтероцита	d) трансферрин
5) транспорт Fe^{3+} в крови	e) ферритин
6) депонирование железа в клетках	f) ферропортин
7) down-регуляция всасывания железа в кишечнике	g) дуоденальный цитохром В

2.3. Укажите валентность железа, входящего в состав приведенных лекарственных препаратов:

препарат (МНН)	валентность железа
1) Железа сульфат	a) II
2) Железа глюконат	b) III
3) Железа гидроксид полимальтозат	
4) Железа гидроксид сахарозный комплекс	
5) Железа фумарат + ФК	

2.4. Укажите пути введения препаратов железа:

препарат (МНН)	путь введения
1) Железа протеин сукциниллат	a) внутрь
2) Железа фумарат + ФК	b) внутривенно
3) Железа глюконат	c) внутримышечно
4) Железа гидроксид сахарозный комплекс	
5) Железа сульфат + аскорбиновая кислота	
6) Железа гидроксид полимальтозат	

2.5. Укажите, для каких препаратов характерны приведенные особенности:

особенности	группа препаратов
1) наибольшая скорость всасывания	а) препараты двухвалентного железа
2) способность участвовать в продукции активных форм кислорода	
3) высокая вероятность передозировки и хронической интоксикации железом	б) препараты трехвалентного железа
4) способность вступать в реакцию Фентона	
5) наиболее хорошая переносимость	
6) наименьшая частота возникновения желудочно-кишечных расстройств	

2.6. Соотнесите вещество и его биохимическую функцию:

вещество	функция
1) 5-формил-ТГФК	а) основная пищевая форма витамина В ₉
2) аденозилкобаламин	б) форма, в которой ФК транспортируется по крови
3) кобаламин	в) форма витамина В ₉ , участвующая в синтезе дезокситимидилмонофосфата
4) метенил-ТГФК	г) форма витамина В ₉ , участвующая в синтезе пуриновых азотистых оснований
5) метилкобаламин	д) форма витамина В ₁₂ , принимающая метильную группу от метил-тетрагидрофолата
6) метил-ТГФК	е) форма витамина В ₁₂ , участвующая в синтезе метионина из гомоцистеина
7) ФК	ж) форма витамина В ₁₂ , участвующая в изомеризации метилмалонил-КоА

2.7. Выберите из предложенного биохимические причины развития указанных в списке явлений:

биохимическое явление	причина
1) накопление гомоцистеина	a) только дефицит ФК
2) накопление метионина	b) только дефицит B_{12}
3) накопление дезокси-ТМФ	c) дефицит как ФК, так и B_{12}
4) нарушение синтеза дезокси-ТМФ	d) ни одно из указанных состояний
5) нарушение синтеза пуриновых азотистых оснований	
6) накопление метилмалоновой кислоты	
7) нарушение изомеризации метилмалонил-КоА	

2.8. Соотнесите лекарственный препарат и витамин, дефицит которого он вызывает:

препарат	витамин
1) Метформин	a) B_9
2) Метотрексат	b) B_{12}
3) Вальпроевая кислота	
4) Фенитоин	

2.9. Заполните пропуски в тексте:

ФК в дозе 1 мг/сут зарегистрирована для <1>, 5 мг/нед — <2>, 0,4 мг/сут — <3>.

Препараты цианокобаламина зарегистрированы для лечения дефицита витамина <4>, развивающегося на фоне терапии <5>.

Ответы на ситуационные задачи

Задача № 1

1. Изониазид.
2. Синдром нижней диспепсии (диарея), неврологический синдром (деменция, дезориентация, нарушение мышления), дерматологический синдром (экзантема).
3. Никотиновая кислота (витамин В₃, ниацин).
4. Пеллагра.
5. Изониазид.
6. Образование ложных коферментов в результате структурного сходства никотиновой кислоты и изониазида.
7. Никотиновая кислота внутримышечно.

Задача № 2

Этап 1:

1. Витамин А (ретинол).
2. Изотретиноин.
3. RAR, RXR.

Этап 2:

1. Покраснение, шелушение, сухость, раздражение кожи лица.
2. Ускорение кератинизации и отшелушивания эпидермиса.

Этап 3:

1. Изотретиноин.
2. РК.
3. Регуляция дифференцировки клеток.

4. Препарат является тератогеном, способен вызвать грубые пороки развития плода, в связи с чем он категорически противопоказан при беременности, а пациентка должна использовать надежные средства контрацепции.

Этап 4:

1. Сухость и шелушение кожи, хейлит, сухость слизистых, ангулярный стоматит, афтозный стоматит, раздражение кожи, трещины кожи, носовые кровотечения, внутричерепная гипертензия, боли в костях.
2. Да, т. к. препарат вызывает фотосенсибилизацию.

Задание № 1

- 1.1. 1 — а; 2 — е; 3 — с; 4 — d; 5 — g; 6 — b; 7 — f.
- 1.2. 1 — g; 2 — h; 3 — b; 4 — f; 5 — с; 6 — d; 7 — a; 8 — e.
- 1.3. 1 — h; 2 — d; 3 — b; 4 — g; 5 — f; 6 — с; 7 — i; 8 — a; 9 — e; 10 — e.
- 1.4. 1 — МТХ; 2 — фенитоин; 3 — вальпроевая кислота; 4 — изо-
ниязид; 5 — ниацина; 6 — пиридоксина.
- 1.5. 1 — с; 2 — f; 3 — b; 4 — d; 5 — e; 6 — a.
- 1.6. 1 — a; 2 — a; 3 — a, b; 4 — a, b; 5 — b; 6 — a; 7 — b, c; 8 — b,
c; 9 — b; 10 — b.
- 1.7. 1 — А — h; 2 — А — g; 3 — В — h; 4 — В — c; 5 — В — d; 6 —
В — g; 7 — А — b; 8 — В — a; 9 — В — e; 10 — В — f.
- 1.8. 1 — с; 2 — e; 3 — d; 4 — a; 5 — b.

Задание № 2

- 2.1. 1 — a; 2 — a; 3 — a; 4 — b; 5 — a.
- 2.2. 1 — g; 2 — с; 3 — b; 4 — f; 5 — d; 6 — e; 7 — a.
- 2.3. 1 — a; 2 — a; 3 — b; 4 — b; 5 — a.

2.4. 1 — а; 2 — а; 3 — а; 4 — b; 5 — а; 6 — а, с.

2.5. 1 — а; 2 — а; 3 — а; 4 — а; 5 — b; 6 — b.

2.6. 1 — d; 2 — g; 3 — e; 4 — c; 5 — f; 6 — b; 7 — a.

2.7. 1 — c; 2 — d; 3 — d; 4 — c; 5 — c; 6 — b; 7 — b.

2.8. 1 — b; 2 — а; 3 — а; 4 — а.

2.9. 1 — лечения фолиеводефицитной анемии; 2 — профилактики токсического действия МТХ; 3 — прегравидарной подготовки и профилактики пороков развития нервной трубки плода; 4 — цианокобаламина; 5 — метформин.

Ответы на тестовые задания

Витамин В₁

1 — b	2 — c	3 — b	4 — b	5 — b	6 — d	7 — a	8 — c	9 — a	10 — a
11 — c	12 — a	13 — b	14 — b	15 — b	16 — a	17 — d	18 — c	19 — a	20 — a

Витамин В₂

1 — b	2 — a	3 — d	4 — a	5 — c	6 — d	7 — c	8 — d	9 — d	10 — d
11 — c	12 — b	13 — c	14 — b	15 — c					

Витамин В₃

1 — c	2 — d	3 — d	4 — a	5 — c	6 — a	7 — c	8 — c	9 — a	10 — a
11 — a	12 — b	13 — c	14 — c	15 — a, b, c	16 — b, c, d	17 — c	18 — c	19 — a	20 — a, b, d
21 — d	22 — c	23 — c	24 — b	25 — a					

Витамин В₆

1 — c	2 — c	3 — b	4 — a	5 — b	6 — a	7 — d	8 — a	9 — c	10 — a
11 — d	12 — b, c	13 — b	14 — a	15 — d	16 — c	17 — d	18 — b	19 — a	20 — a
21 — d	22 — c	23 — d	24 — a	25 — d					

Витамин С

1 — а	2 — с	3 — b	4 — с	5 — а	6 — а	7 — b	8 — с, d	9 — d	10 — b
11 — d	12 — с	13 — а	14 — b	15 — а, с, d	16 — d	17 — а	18 — а	19 — b	20 — а

Витамин А

1 — а	2 — b	3 — с	4 — b	5 — с	6 — с	7 — b	8 — с	9 — d	10 — d
11 — d	12 — с	13 — а	14 — с	15 — b	16 — d	17 — а, b	18 — b	19 — d	20 — а
21 — с, d	22 — d	23 — d	24 — с	25 — с, d	26 — с	27 — d	28 — b	29 — а	30 — b, с
31 — а	32 — а, b, с, d	33 — а	34 — а	35 — b					

Витамин D

1 — а	2 — с	3 — d	4 — с	5 — с	6 — b	7 — d	8 — b	9 — а	10 — с
11 — b	12 — а	13 — а	14 — d	15 — d	16 — b	17 — а	18 — с	19 — а	20 — b
21 — а	22 — d	23 — b	24 — с	25 — d	26 — а	27 — d	28 — а	29 — b	30 — а
31 — b	32 — b	33 — с	34 — d	35 — а	36 — с	37 — а	38 — а	39 — d	40 — с

Витамин Е

1 — d	2 — а	3 — b	4 — b, с	5 — с	6 — d	7 — b	8 — d	9 — b	10 — b
-------	-------	-------	----------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

Общие сведения о средствах, влияющих на кроветворение

1 — b, с	2 — а	3 — d
----------	-------	-------

Витамин B₉

1 — a	2 — b	3 — c	4 — c	5 — c	6 — a	7 — d	8 — b	9 — d	10 — b
11 — c	12 — b	13 — d	14 — d	15 — c	16 — b	17 — d			

Витамин B₁₂

1 — b, c	2 — d	3 — c	4 — b	5 — b	6 — b	7 — a	8 — a	9 — b	10 — b
11 — c	12 — c	13 — c, d	14 — b	15 — b	16 — d	17 — a	18 — d		

Препараты железа

1 — a	2 — a	3 — a	4 — b	5 — b	6 — b, c	7 — b	8 — c	9 — c	10 — a, b, c
11 — d	12 — d	13 — d	14 — b	15 — b	16 — c	17 — a	18 — a	19 — a	20 — a
21 — a	22 — a	23 — a	24 — b	25 — b, c	26 — c	27 — c	28 — c	29 — b	30 — a
31 — c									

Витамин K

1 — c	2 — a, b	3 — b, c	4 — a	5 — a, b	6 — a	7 — a, c	8 — b	9 — a	10 — a, c
-------	----------	----------	-------	----------	-------	----------	-------	-------	-----------

Список литературы

1. Биологическая неорганическая химия: структура и реакционная способность : [в 2 томах] / И. Бертини, Г. Грей, Э. Стифель, Дж. Валентине ; пер. с англ. — 4-е изд. — Москва : Лаборатория знаний, 2021. — (Лучший зарубежный учебник). — Текст : непосредственный.

Т. 1: 506 с. — ISBN 978-5-9963-1145-3.

Т. 2: 642 с. — ISBN 978-5-9963-1146-0.

2. В₁₂-дефицитная анемия : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2 (дата обращения: 24.10.2023). — Текст : электронный.

3. Витамин В₁₂ дефицитная анемия: клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/536_2 (дата обращения: 24.10.2023). — Текст : электронный.

4. Железодефицитная анемия : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 (дата обращения: 24.10.2023). — Текст : электронный.

5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману : [в 4 томах] / под общ. ред. А. Г. Гилмана ; пер. с англ. — Москва : Практика, 2006. — (Классика современной медицины). — Текст : непосредственный.

Т. 3: 400 с. — ISBN 978-5-89816-065-5.

Т. 4: 448 с. — ISBN 978-5-89816-067-1.

6. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита

витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова, Л. Я. Рожинская, Ж. Е. Беляя [и др.]. — DOI 10.14341/probl201662460-84. — Текст : электронный // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62, № 4. — С. 60–84. — ISSN 0375-9660 (print). — ISSN 2308-1430 (online).

7. Нормальная беременность : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1 (дата обращения: 24.10.2023). — Текст : электронный.

8. Основы биохимии Ленинджера : [в 3 томах] : Строение и катализ / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. — 4-е изд. — Москва : Лаборатория знаний, 2020. — 794 с. — (Лучший зарубежный учебник). — Текст : непосредственный.

Т. 1: Строение и катализ. — 794 с. — ISBN 978-5-00101-014-2.

Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм. — 691 с. — ISBN 978-5-00101-015-9.

Т. 3: Пути передачи информации. — 451 с. — ISBN 978-5-00101-016-6.

9. Рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) 2015 года. Совершенствование практических подходов в акушерстве и фетальной медицине : информационный бюллетень / под ред. В. Е. Радзинского. — Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 8 с. — ISBN 978-5-905796-60-9.

10. Фолиеводефицитная анемия : клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2 (дата обращения: 24.10.2023). — Текст : электронный.

11. Vitamin D and Cardiovascular Health / F. de la Guía-Galipienso, M. Martínez-Ferran, N. Vallecillo [et al.]. — DOI 10.1016/j.clnu.2020.12.025. — Text: electronic // Clinical Nutrition. — 2021. — Vol. 40, Iss. 5. — P. 2946-2957. — ISSN 0261-5614 (print).

12. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine / M. Hanna, E. Jaqua, V. Nguyen [et al.]. — DOI 10.7812/TPP/21.204. — Text : electronic // The Permanente Journal. — 2022. — Vol. 26, No 2. — P. 89-97. — ISSN 1552-5767 (print).

13. **Nowak, D.** Vitamin C in Human Health and Disease / D. Nowak. — DOI 10.3390/nu13051595. — Text : electronic // Nutrients. — 2021. — Vol. 13, Iss. 5, Art. No 1595. — ISSN 2072-6643 (online).

14. **Semba, R. D.** The Discovery of the Vitamins / R. D. Semba. — DOI 10.1024/0300-9831/a000124. — Text : electronic // International Journal for Vitamin and Nutrition Research. — 2013. — Vol. 82, No 5. — P. 310–315. — ISSN 0300-9831 (print). — ISSN 1664-2621 (online).
15. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function / I. Elmadfa, A. L. Meyer. — DOI 10.2174/1871530319666190529101816. — Text : electronic // Endocrine, Metabolic & Immune Disorders — Drug Targets. — 2019. — Vol. 19, Iss. 8. — P. 1100-1115. — ISSN 1871-5303 (print).
16. Thiamine Deficiency Disorders : a Clinical Perspective / T. J. Smith, C. R. Johnson, R. Koshy [et al]. — DOI 10.1111/nyas.14536. — Text: electronic // Annals of the New York Academy of Science. — 2020. — Vol. 1498, Iss. 1. — P. 9–28. — ISSN 0077-8923 (print). — ISSN 1749-6632 (online).
17. Vitamin B₁₂ Deficiency / W. K. Silverstein, M. C. Cheung, Y. Lin. — DOI 10.1503/cmaj.220306. — Text : electronic // Canadian Medical Association Journal. — 2022. — Vol. 194, Iss. 24, Art. No 843. — ISSN 0820-3946 (print). — ISSN 1488-2329 (online).
18. Vitamin K₂ — a Neglected Player in Cardiovascular Health : a Narrative Review / E. Hariri, N. Kassis, J. P. Iskandar [et al]. — DOI 10.1136/openhrt-2021-001715. — Text : electronic // Open Heart. — 2021. — Vol. 8, Iss. 2, Art. No 1715. — ISSN 2053-3624 (online).
19. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. — Geneva : World Health Organization, 2016. — 196 p. — ISBN 978-92-4-154991-2. — URL: <https://clck.ru/39oAF4> (date of access: 03.02.2024).

Учебное издание

Изможерова Надежда Владимировна

Бахтин Виктор Михайлович

Кадников Леонид Игоревич

Дрикер Мария Борисовна

Вихарева Анна Андреевна

Препараты витаминов и средств, влияющих на кроветворение

Редактор П. О. Долинская

Верстка Е. В. Ровнушкиной

Подписано в печать 17.07.2024. Формат 60×84 1/16.
Гарнитура Newton. Усл. печ. л. 10,5.
Уч.-изд. л. 8,86. Тираж 100 экз.

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел
620028, Екатеринбург, Репина, 3
Тел.: +7 (343) 214-85-65
E-mail: rio@usma.ru

