

¹ Кафедра и клиника внутренних болезней, ревматологии и клинической иммунологии Силезского медицинского университета в Катовице

² Отделение ревматологии и аутоиммунных заболеваний Силезского Центра ревматологии, реабилитации и профилактики инвалидности в Устроне

³ Клиника ревматологии, внутренних болезней и гериатрии Поморского медицинского университета в Щецине

⁴ Кафедра ревматологии и реабилитации медицинского университета в Познани, отделение ревматологии и остеопороза многопрофильной городской больницы им. Юзефа Струся в Познани

⁵ Кафедра ревматологии и реабилитации медицинского университета в Познани, ортопедическая и реабилитационная клиническая больница им. Виктора Деги в Познани

⁶ Кафедра и клиника ревматологии и внутренних заболеваний медицинского университета во Вроцлаве



VIA MEDICA
www.fr.viamedica.pl

РОЛЬ ВИТАМИНА K₂ В МЕТАБОЛИЗМЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ДРУГИХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ: ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Работа была создана при поддержке ООО «Фармацевтическое предприятие ЛЕК-АМ».

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Витамин К представляет собой группу химических соединений с похожим строением. В организме человека витамин К необходим в процессе посттрансляционного карбоксилирования некоторых остатков глутаминовой кислоты, входящих в состав белков. Процесс затрагивает более десятка белков и необходим для их правильной работы. Это касается не только белков, участвующих в свертывании крови, но прежде всего белков, регулирующих процесс отложения гидроксиапатита в костях, а также эктопической профилактики кальцификации других тканей. Эмпирические, эпидемиологические и интервенционные исследования показали, что дефицит витамина К может способствовать развитию остеопороза и его последствий, а также может способствовать увеличению частоты сердечно-сосудистых и других заболеваний (включая нервную систему). Также был продемонстрирован полезный синергизм действия витамина К и витамина D в костном обмене. Наблюдения до сих пор показывают, что витамин K₂ может быть составной частью профилактики и лечения остеопороза, но до сих пор это не зафиксировано в каких-либо европейских или американских, а также польских рекомендациях.

Форум ревматологов 2018, том 4, № 2: 71–86

Ключевые слова: витамин К; кость; остеопороз

ВСТУПЛЕНИЕ

Термин «витамин К» обозначает группу экзогенных химических соединений близкого строения, которые необходимы для посттрансляционного карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты, ранее встроенных в полипептидную цепь. Карбоксилирование происходит в гамма-положении и приводит к образованию остатков гамма-карбоксиглутамата. Описано около 16 белков, в которых описана посттрансляционная модификация, зависящая от витамина К, причем половина этих белков – белки, участвующие в процессе свертывания крови. Именно это нарушение свертывания крови привело к обнаружению витамина К. Первые предположения о наличии экзогенного вещества, влияющего на свертывание крови, исходят от канадских исследователей Макфарлейна и др., которые использовали диету для цыплят, из которой удаляли жир с помощью экстракции хлороформом [1]. У цыплят, которых кормили таким образом, быстро выявился геморрагический диатез, которого нельзя было избежать, обогащая рацион чистым холестерином. Это привело к предположению, что хлороформ, используемый для извлечения жиров, удаляет из рациона какое-то жирорастворимое вещество, необходимое для нормального гемостаза. Было также выявлено, что добавление экстракта люцерны в рацион нормализует свертывание у цыплят.

В 1929 году описанный опыт обработал датский исследователь Карл Петер Хенрик Дам (1895–1976). Открытие это произошло случайно. Целью опыта, проведенного Карлом П. Х. Дамом [2], было определить, способен ли организм цыплят синтезировать холестерин. Для этого недавно вылупившихся цыплят кормили, применяя диету, не содержащую стиролов, но обогащенную витаминами А и D. Выяснилось, что организм цыплят способен вырабатывать холестерин, но в ходе эксперимента у них развился геморрагический диатез. Дальнейшие работы, проведенные датским биохимиком Фрицем Шенхайдером (1905–1975), привели к более близкой характеристике вещества, необходимого для правильного процесса свёртывания [3, 4]. В опубликованной на немецком языке работе он назвал это вещество витамином свертывания – *Koagulationsvitamin*, и, таким образом, оно было названо витамином К [5]. Химическую формулу витамина К определил Эдвард Адельберт Дойзи (1893–1986), работавший в США в 1939 году [6]. В 1943 году Карл Петер Хенрик Дам и Эдвард Адельберт Дойзи получили Нобелевскую премию за свои открытия [5]. В 1940 году описан дикумарол (производное 4-гидроксикумарина) – вещество, извлечённое из гнилой части растения под названием Донник жёлтый или лекарственный, *Melilotus officinalis*, а затем был произведен синтез варфарина – первого антагониста витамина К. Уже в 1938 году Гарри Пратт Смит, Эмори Уорнер и Кеннет Бринкхаус из Университета Айовы описали первый случай, когда больной успешно лечился препаратом витамина К от опасного для жизни приобретенного геморрагического диатеза [2].

В последующие годы была проведена точная химическая характеристика веществ, входящих в состав витамина К, а в 1974 году была определена конструкция протромбина, полученного от коров, принимавших большие дозы варфарина. Это позволило выявить процесс образования гамма-карбоксилированных остатков глутаминовой кислоты и, таким образом, более подробно узнать вклад витамина К в процесс свёртывания крови. Спустя несколько лет узнали о первых белках, не связанных со свертыванием, в которых также происходит процесс образования гамма-карбоксилированных остатков глутаминовой кислоты, что позволило постепенно узнать о плейотропии витамина К. Так возникло понятие «белки, зависящие от витамина К» (*vitamin K-dependent-proteins*).

С первых лет нынешнего столетия стали появляться работы, документирующие участие витамина К в метаболизме костей, включая развитие остеопороза и остеоартрита, а также процесс отложения солей кальция в стенках кровеносных сосудов, развитие опухолей и формирование функциональных нарушений нервной системы.

ХИМИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА ВИТАМИНА К

В природе есть две подгруппы витаминов К, называемых естественными формами: витамин К₁ и группа витаминов К₂. Все витамины К имеют общее кольцо 2-метил-1,4-нафтохинона. Различия между натуральными витаминами К связаны с изопреноидными остатками, прикрепленными к указанному кольцу в положении С₃ [7].

Витамин К₁ или фитоменандион (или фитохинон) содержит прикреплённую цепочку остатков, состоящую из одного ненасыщенного и трех насыщенных изопреноидных остатков (Рис.1). Эта цепь называется фитильной цепью. Витамин К₁ является однородным веществом. Витамин К₂ представляет собой группу близких соединений, в которых к тому же кольцу 2-метил-1,4-нафтохинона в положении С₃ присоединена цепь, состоящая исключительно из насыщенных изопреноидных остатков. Количество этих остатков в цепочке может варьироваться от 4 до 10. Витамин К₂ называется менахиноном и обозначается буквами МК дополнениями с числом, обозначающим количество изопреноидных остатков, образующих боковую цепь. Термин «витамин К₃» также используется. Он обозначает не встречающийся в природе, а полученный синтетически провитамин. Химически это кольцо 2-метил-1,4-нафтохинона, лишённое боковой цепи. Витамин К₃ также называется менадионом. Витамины К₁ и К₂ являются липофильными, в то время как синтетический провитамин К₃ растворим в воде. Из-за возможности токсического

взаимодействия витамина К с глутатионом подача провитамина в кормах для сельскохозяйственных животных была прекращена [8].

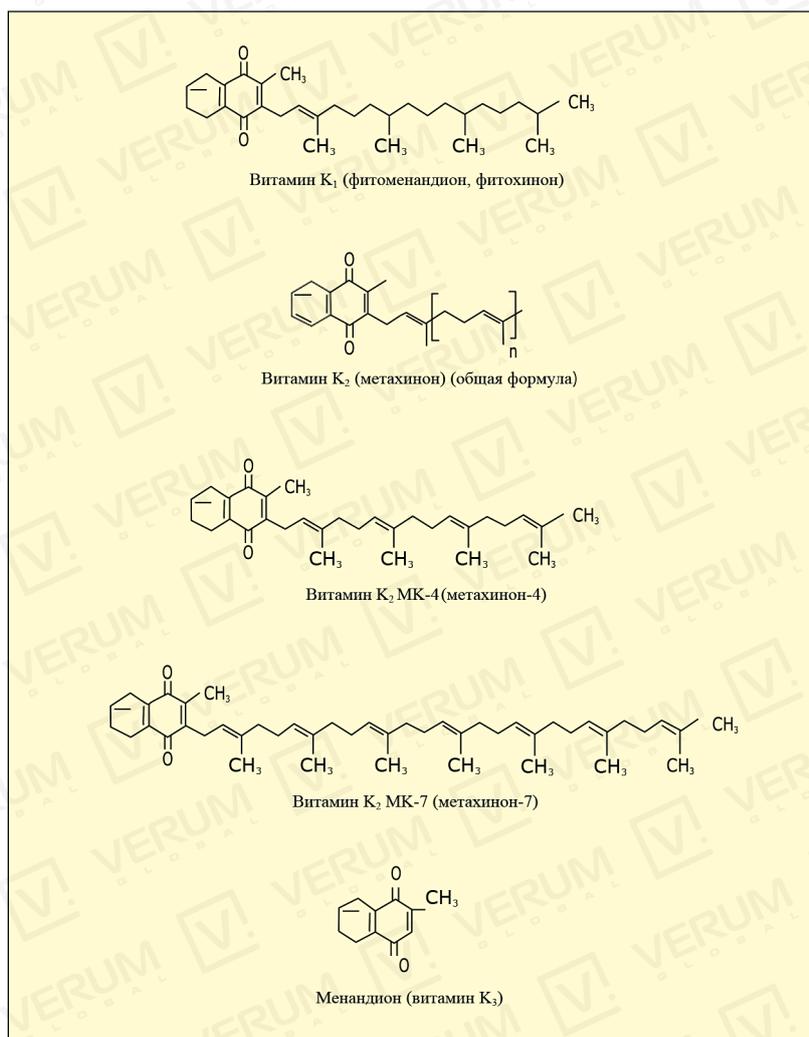


Рисунок 1. Химическая структура соединений группы витаминов К

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНА К

Витамин К₁, обнаруженный в зелёных растениях, является стереоизомером, который участвует в фотосинтезе. Он является акцептором электронов на первом этапе фотосинтеза. Важная функция витамина К₁ в растениях, по-видимому, совершенно особенная и не зависит от функции этого витамина в организмах животных.

В организмах животных витамин К участвует в процессе карбоксилирования некоторых остатков глутаминовой кислоты, образующих полипептидные цепи белков. Часть полученных посттрансляционно фрагментов белка называется «белками GLA» и участвует в связывании ионов кальция. Белки, содержащие домены GLA, называются «белками GLA».

Витамин К как кофактор не изнашивается во время посттрансляционного процесса гамма-карбоксилирования выбранных остатков глутаминовой кислоты в полипептидной цепи. На первом этапе превращения, катализируемом карбоксилазой, происходит образование карбоксильной группы в гамма-положении в остатке глутаминовой кислоты. Катализирующий энзим зависит от витамина К и использует кислород и углекислый газ, в дополнение к карбоксилированию происходит превращение восстановленного витамина К в форму 2,3-эпоксида. Форма 2,3-эпоксида превращается в хиноновую форму в результате действия 2,3-эпоксидной редуктазы, а затем редуктаза витамина К преобразует хиноновую форму в исходную активную форму витамина К. Таким образом, витамин К в качестве кофактора регенерируется.

И это позволяет одной и той же молекуле витамина К участвовать несколько тысяч раз в процессе карбоксилирования. Следует отметить, что варфарин ингибирует два этапа регенерации витамина К. Таким образом, доставка экзогенного витамина К снижает потребность в «регенерированном» витамине К и противодействует ингибирующему эффекту варфарина. Однако нужно помнить, что производительность цикла, воспроизводящего активный витамин К, очень велика. Блокирование этого цикла варфарином приводит к значительному снижению воспроизводимого биологически активного витамина К, тем самым создавая состояние де-факто дефицита витамина К, которое только компенсируется поставкой очень больших его доз [8].

Дефицит витамина приводит к появлению в организме неполноценных белков, то есть белков, которые не обладают карбоновыми остатками глутаминовой кислоты. Эти белки называются «белками, вызванными отсутствием витамина К» (*proteins induced by vitamin K absence*), сокращённо – PIVKA. Это могут быть все белки, подвергающиеся описанным выше преобразованиям. Возможно, в будущем обозначение белков, индуцированных дефицитом витамина К, будет широко используемым в клинической практике тестовой лаборатории, как обнаруживающего дефицит витамина К, более чувствительным, чем однократное измерение концентрации этого витамина [7].

Превращения витамина К касаются превращения витамина К₁, или фитохинона, в витамин К₂ в форме МК-4, который содержит в боковой цепи четыре изопреноидных остатка. Этот процесс происходит, между прочим, в яичках, поджелудочной железе и стенке артерий. Биохимическая природа этих преобразований не ясна, но известно, что они не происходят с участием бактерий. Упомянутые превращения также были описаны у животных «germfree» (стерильных).

Процесс превращения витамина К₁ в витамин К₂ ингибируется статинами [7]. Это достаточно интересное наблюдение, так как статины – это препараты, которые в то же время оказывают благотворное влияние на метаболизм костей в другом механизме [9]. Считается, что более 90% витамина К₁ превращается в витамин К₂ в форме МК-4. Не исключено, что переходным продуктом превращения витамина К₁ в витамин К₂ является менадион, то есть синтетический витамин К₃. Это может объяснить большую биологическую активность экзогенного витамина К₃. Следует подчеркнуть, что из витамина К₂ в организме человека образуется почти исключительно форма МК-4 витамина К₂, которая гораздо менее активна, чем форма МК-7, то есть витамин К₂, содержащий в боковой цепи семь изопреноидных остатков [8].

Следует отметить, что витамин К₂ имеет гораздо более длительный период полураспада и лучшую биодоступность, чем витамин К₁.

Бактерии, обнаруженные в пищеварительном тракте, синтезируют различные типы витамина К₂, имеющие от 4 до 10 изопреноидных групп в боковой цепи, а некоторые наблюдения предполагают синтез формы витамина К₂ с ещё более длинной боковой цепью. Несмотря на гетерогенность витамина К₂, считается, что в первую очередь важны формы МК-4 и МК-7. Форма, содержащая четыре изопреноидные группы, или МК-4, называется менатетреноном.

Мало что известно о возможных различиях физиологических функций отдельных типов витамина К₂. Как уже упоминалось, форма МК-7 более активна, чем форма МК-4, и поэтому добавление витамина в форме МК-4 должно проводиться в гораздо больших дозах. Неизвестно, имеют ли формы различной длины боковой цепи специфические действия или являются лишь формой-предшественником для образования активной формы МК-4. Кроме того, считается, что созданные бактериями в толстой кишке различные структурные формы витамина К₂ почти не всасываются из желудочно-кишечного тракта в организме человека из-за отсутствия жёлчных кислот в толстой кишке [10].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИТАМИНА К

Витамин К₁ содержится в зелёных овощах, таких как брюссельская капуста, салат, петрушка, брокколи, шпинат, зелёная спаржа и савойская капуста. Кроме того, он содержится в растительных маслах (оливковое, рапсовое, соевое масло). В общем, можно предположить, что чем зеленее растение, которое употребляется, тем больше в нем витамина К₁. Следует отметить, что так называемый салат «Айсберг» почти не содержит этот витамин. Витамин К₁ также содержится в киви, авокадо и винограде. Масло и растительные масла не только являются источником витамина, но и необходимы для его правильного усвоения, поскольку это липофильное вещество [11].

Витамин К₂ в основном содержится в продуктах животного происхождения, таких как сыры и другие молочные продукты, полученные путем ферментации. Содержится в масле и в некоторых субпродуктах (почках). Небольшое количество витамина К₂ содержится в мясе и яйцах. В азиатских странах «Натто» (традиционное японское блюдо, приготовленное из ферментированных соевых бобов) – это пища, особенно богатая витамином К₂ [12].

Как упоминалось ранее, витамин К₂ вырабатывается кишечными бактериями (например, *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Lactococcus ssp.*), но предполагается, что вырабатываемый в толстой кишке витамин К₂ не адаптируется к человеческому организму. Роль витамина К₂ в бактериях не изучена. Считается, что витамин К₂ участвует в процессах получения энергии анаэробным путем [7].

В таблице 1 приведены наиболее распространенные источники витамина К в рационе, а в таблице 2 – ориентировочное содержание витамина К в различных продуктах питания.

Таблица 1. Распространенность витамина К в различных продуктах [до 10]

Витамин К ₁	Витамин К ₂
Вареный шпинат	Натто
Вареная брокколи	Твердые сыры (типа Гауда)
Молодая капуста	Мягкие сыры (плесневые)
Вареная спаржа	Желток куриного яйца
Соевое масло	Масло
Виноград	Куриная печень
Сливы	Салями
Фасоль	Куриное мясо
Йогурт	Говядина
Майонез	Квашеная капуста
Маргарин	Кефир

Таблица 2. Ориентировочное содержание витамина К в выбранных продуктах (модифицировано [от 11])

Тип продукта	Содержимое витамин К [мкг/100 г]	Тип продукта	Содержимое витамин К [мкг/100 г]
Овощи		Белковые и жирные продукты	
Листовая свекла	830	Натто	775
Кале	817	Соя	47
Шпинат	483	Тунец в масле	44
Лук	193	Фасоль	19
Салат	102	Горох	15
Морковь	13	Зеленый горох	9
Помидоры	8	Телятина	7
Картошка	2	Твердые сыры	3
Фрукты		Соевое масло	184
Киви	40	Маргарин	93
Виноград	15	Оливковое масло	62
Хурма	3	Масло	7
Персики	2	Другие	
Яблоки	0,6	Тимьян, петрушка	ок. 1660
Бананы	0,6	Белый хлеб	8

ВКЛАД ВИТАМИНА К В КОСТНЫЙ ОБМЕН

Вклад витамина К в метаболизм костей имеет документальную биохимическую основу. Он также является предметом многих эпидемиологических и интервенционных исследований. Влияние рассматриваемого витамина является разнонаправленным и сложным. Включает явления, имеющие характер прямого воздействия на метаболизм костных клеток и косвенного воздействия, в частности, карбоксилирования белков.

Непосредственными молекулярными механизмами влияния витамина К на костный метаболизм являются стимуляция остеобластогенеза и ингибирование созревания и дифференцировки остеокластов. Процесс стимулирования размножения костнообразующих клеток зависит от влияния витамина К на ядерный фактор NF-κB. Кроме того, предполагается взаимодействие витамина К с индукцией ядерного фактора SXR, ответственного за экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации клеток [12]. Ингибирование активации остеокластов также происходит путем прямого взаимодействия между витамином К и фактором NF-κB [12].

Вторым косвенным, но чрезвычайно важным механизмом участия витамина К в метаболизме кости, является описанная выше его роль в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в гамма-положении. Такая посттрансляционная модификация необходима для получения белком способности связывать ионы кальция и, следовательно, её роль в превращениях костной ткани ключевая. До сих пор были изучены следующие белки, обнаруженные в костной ткани, требующие участия витамина К для получения правильной химической структуры:

- остеокальцин, также называемый костным белком GLA (BGP, *bone Gla protein*, или BGLAP, *bone-gamma carboxyglutaminic acid-containing protein*);
- белок GLA костной матрицы MGP (*matrix Gla protein*);

- периостин;
- белок, богатый группами GLA GRP (*Gla-rich protein*).

Остеокальцин представляет собой низкомолекулярный белок (5800), состоящий из 49 аминокислотных остатков. Он производится как продукт, кодируемый геном BGLAP остеобластами, одонтобластами и гипертрофическими хондроцитами. Биологическая функция остеокальцина изучена лишь частично. Он участвует в регуляции процесса минерализации кости и поддержании гомеостаза кальция. Остеокальцин можно рассматривать как тканевый гормон, поскольку он вызывает увеличение высвобождения инсулина в бета-клетках поджелудочной железы и адипонектина (повышающего чувствительность к инсулину) жировыми клетками. Остеокальцин увеличивает секрецию тестостерона клетками Лейдига, а также увеличивает расход энергии в поперечнополосатых мышечных клетках. Рецептор для остеокальцина также проявляет сродство к андрогенным гормонам. Концентрация остеокальцина в крови является хорошим показателем активации остеобластов и, следовательно, образования и минерализации кости [13].

В процессе синтеза остеокальцина три остатка глутаминовой кислоты подвергаются зависимости от витамина К карбоксилированию. Каждая молекула остеокальцина может присоединять пять ионов кальция, участвуя в образовании кристаллов гидроксиапатита. Он также участвует в формировании костей на крестовом основании. Косвенно на участие остеокальцина в метаболизме кости может указывать повышение концентрации этого белка в плазме крови, сопутствующее состоянию повышенной минерализации кости, что имеет место, между прочим, при болезни Педжета, гиперфункции паращитовидных желёз, остеомалации, почечной остеодистрофии.

Нарушение минерализации сопровождается снижением плазменной концентрации остеокальцина. Это происходит, например, при терапевтическом использовании глюкокортикоидов [14].

Белок GLA костного матрикса является белком, связывающим кальций и участвующим в контроле минерализации кости. Генетически обусловленный дефект структуры рассматриваемого белка является причиной редкого заболевания, называемого синдромом Кейтеля [15]. Он характеризуется генерализованным кальцинированием хрящей, нарушением развития костей лица, нарушением слуха, короткими фалангами на руках и умственной отсталостью. Наследуется аутосомно-рецессивно. Клинически он близок к точечной хондродисплазии [16].

Периостин, также называемый специфическим фактором остеобластов-2 (*OSF-2, osteoblast-specific factor*) – это белок, секретируемый во внеклеточный матрикс окостеневших соединительных тканей. Участвует в ремоделировании структуры внеклеточного вещества. Ему также отводится роль в развитии опухолевого процесса и развитии клапанных дефектов сердца. Периостин увеличивает секрецию металлопротеиназ [17, 18].

Белок, богатый группами GLA, представляет собой белок с чрезвычайно высоким содержанием карбоксилированных остатков глутаминовой кислоты (15 в молекуле). Это белок, который предотвращает аномальную кальцификацию тканей, а также кальцификацию стенок кровеносных сосудов. Отсутствие рассматриваемого белка связывают предположительно с кальцификацией кожи и подкожной клетчатки при таких заболеваниях, как дерматомиозит и системная склеродермия. Белку, богатому группами GLA, также приписывают роль противовоспалительного фактора.

Вышеприведенные патофизиологические соображения, указывающие на роль белков, функция которых остается в зависимости от правильной подачи витамина К, косвенно указывают на роль этого витамина в нормальном метаболизме костей [19]. Они совпадают с популяционными наблюдениями. Около полувека назад Харт и др. [20–22] показали снижение концентрации витамина К₁ у больных после перенесённых низкоэнергетических переломов ствола позвонков или бедренной кости, а также у пациентов с остеопорозом без переломов [14]. Точно так же Ходжес и др. [23] показали низкую концентрацию витамина К₂

(формы МК-7 и МК-8) в аналогичных группах пациентов. Крупные популяционные исследования показали связь небольшого потребления витамина К₁ с повышенным риском перелома бедренной кости. К ним относится исследование *Nurses' Health Study*, в котором приняло участие 72 327 медсестер и которое продолжалось 10 лет. Потребление витамина К оценивалось методом опроса, и было показано, что ежедневное потребление рассматриваемого витамина менее 109 мкг сочетается с увеличением на 30% риска перелома бедренной кости по сравнению с аналогичной по возрасту группой медсестер, потребляющих большее количество витамина К [24].

В рамках *Framingham Heart Study* в период с 1996 по 2000 год было проведено большое популяционное исследование, которое значительно указывает на связь между потреблением витамина К и состоянием костей. Это исследование показало, что у мужчин низкая концентрация витамина К в плазме и повышенная доля некарбоксилированного остеокальцина (относительно концентрации всего остеокальцина) коррелируют с низкой минеральной плотностью кости в проксимальном эпифизе бедренной кости. Аналогичным образом, у женщин в постменопаузе, которые не использовали заместительную гормональную терапию, была продемонстрирована аналогичная корреляция с минеральной плотностью кости, измеренной в стволах поясничных позвонков [25]. В другом исследовании, проводимом в рамках той же программы, но длящемся гораздо дольше, была обнаружена связь между низким потреблением витамина К и увеличением частоты переломов костей шейки бедра, при этом не было выявлено заметной связи между минеральной плотностью кости и низким потреблением витамина К [26].

В последние годы были объявлены метаанализы и результаты интервенционных исследований. В 2012 году Фанг и др. [27] объявили о метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых интервенционных исследований по подаче витамина К. Десять исследований были посвящены витамину К₂ (МК-4), два исследования – витамину К₂ (МК-7) и пять исследований – витамину К₁. Использовались разные дозы вводимых витаминов, и время наблюдения также различалось. В восьми исследованиях было показано значительное улучшение минеральной плотности кости, а в остальных – тенденция к увеличению минеральной плотности кости. В 2015 году метаанализ девятнадцати исследований был объявлен Хуаном и др. [28], в общей сложности проанализировав 6 759 женщин. Они продемонстрировали благотворное влияние использования витамина К₂ на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузе, как при использовании в течение 6 месяцев, так и при ежегодном наблюдении. Вилья и др. [29] в 2016 году показали с помощью метаанализа, что витамин К₂ снижает частоту переломов и что этот процесс в некоторой степени коррелирует со снижением концентрации некарбоксилированного остеокальцина.

По мере полного обобщения многих оригинальных работ и метаанализа проводится обзор, сделанный Палермо и др. [12]. Были проанализированы шесть перекрёстных исследований и двенадцать рандомизированных исследований, оценивающих связь между витамином К и минеральной плотностью кости. На основе разработанного метаанализа оказалось, что у женщин независимо от возраста дефицит витамина К сочетается с уменьшением минеральной плотности кости. У мужчин может наблюдаться только некоторая тенденция к такой зависимости. Результаты интервенционных исследований неубедительны, что, вероятно, связано с проведением их в разных этнических группах, а также в течение различных длительных периодов времени. Анализ тринадцати поперечных исследований и трех рандомизированных контролируемых испытаний показал, что низкая концентрация витамина К может сочетаться с повышенной частотой низкоэнергетических переломов, но результаты, полученные в разных популяциях, характеризуются значительным разбросом. Подводя итоги, Палермо и др. [12] указывают на аспекты, затрудняющие вывод по проведенному анализу. К ним относятся этнические различия, большинство исследований проводилось в Азии и, таким образом, касались не только некавказского населения, но и людей с неевропейскими или неамериканскими

привычками питания. Кроме того, продолжительность по времени и размер исследуемых групп были разнообразными. Слабой стороной части исследования является оценка потребления витамина К, поскольку она основана на опросах о том, как питаться, которые заполняют испытуемые. Различные препараты и различные дозы витамина К, вводимые в течение различных длительных периодов, использовались в интервенционных исследованиях. Следует подчеркнуть, что проведение полностью контролируемых исследований рассматриваемого вопроса крайне затруднено. Процесс формирования костных поражений (ухудшение или улучшение качества костей) является длительным и зависит от многих факторов, таких как: генетические, гормональные факторы, масса тела, движение и физические нагрузки и многие другие. Поэтому вывести сопоставимые группы сложно, и различия, полученные в исследованиях лекарств, невелики. В то же время необходимо помнить, что при изучении потребления витамина очень сложно получить группу с низким потреблением (эквивалент группы, получающей плацебо) в исследованиях лекарств. Кроме того, короткий период полураспада витамина К подрывает значение точечных измерений концентрации этого витамина в плазме. Это дает значительное объяснение разброса полученных результатов и различий между результатами отдельных исследований.

Часть работы указывает на различия в эффектах введения витамина К₁ и К₂. Витамин К₁, по-видимому, оказывает значительно меньшее влияние на минеральную плотность кости и частоту низкоэнергетических переломов [12]. Использование витамина К для профилактики переломов костей встречается только в рекомендациях, объявленных в Японии. Отдельные работы предполагают преимущество формы МК-7 витамина К₂ над формой МК-4 [30].

Общие рекомендации по здоровому питанию предполагают суточную дозу витамина К (без дифференциации К₁ и К₂) для взрослых 75 мкг/сут., хотя всё чаще эта потребность увеличивается до 120 мкг/сут. Также указывается необходимость включения в рацион значительной части витамина К в качестве витамина К₂ – формы МК-7 [31].

При остеоартрите происходит прогрессирующее разрушение суставных структур, прежде всего суставных хрящей и субхондральной кости. Остеоартрит не является однородным, и его развитие связано со многими факторами. Из-за роли белков, зависящих от витамина К в процессе кальцификации, были проведены популяционные исследования концентрации витамина К в определенных группах пациентов [32]. Было показано, что небольшая концентрация этого витамина, а также только неявный клинический дефицит витамина К увеличивает риск развития остеоартрита коленного сустава. Лечебное использование витамина К₁ в течение трёх лет не показало значительных изменений в рентгенологической оценке суставов рук, хотя в группе лечения было обнаружено 47% сужения суставных щелей [33].

В заключение следует указать, что есть предпосылки, как из фундаментальных наук, так и из части эпидемиологических и клинических исследований, предполагающих потенциальную возможность введения витамина К₂ в качестве безопасного метода для поддержки лечения пациентов с остеопорозом. Тем не менее, использование витамина К₂ до сих пор не было включено в какие-либо европейские, американские или польские рекомендации [34].

УЧАСТИЕ ВИТАМИНА К В ПРОЦЕССЕ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ

Витамин К долгое время считался витамином, участвующим исключительно в процессе свёртывания крови. Его роль в этом процессе привела к собственно обнаружению витамина, ему он обязан своим названием («витамин свёртывания»), и также он нашел свое первое клиническое применение. Витамин К необходим для карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в молекулах семи белков, участвующих в процессе свёртывания крови. Это протромбин, плазменные факторы свертывания крови VII, то есть проконвертин, IX, то есть фактор Кристмаса, также называемый антигемофильным фактором В, и X, то есть фактор Стюарта-Провера, а также белок С, белок S и белок Z. Белок С (ауторотромбин II А или фактор XIV) является регулятором свертывания крови, разрушающим факторы V и VIII.

Белок S является кофактором активного белка C, кроме того, он участвует в удалении апоптотических телец. Все перечисленные белки для нормальной активности должны содержать от 10 до 12 карбоксилированных остатков глутаминовой кислоты. Карбоксилирование облегчает связывание ионов кальция, а также связывание белков с фосфолипидами тромбоцитов и эндотелиальными клетками. Протромбин, то есть плазменный фактор свертывания II, и фактор VII, IX и X участвуют в активации основного пути, ведущего к образованию фиброза, в то время как остальные белки (C, S и Z) являются ингибиторами, регулирующими процесс образования сгустка. Эти белки были обнаружены в последние десятилетия XX века [11]. Варфарин является производным, обнаруженным во многих растениях, содержащих кумарин. Он используется в качестве рацемической смеси энантиомеров, причём S-варфарин действует в пять раз сильнее, чем R-варфарин. Варфарин блокирует эпоксидную редуктазу витамина K и, таким образом, прерывает цикл регенерации активного витамина K, участвующего в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты. Дефицит витамина K вызывает гипопротромбинемию и дефицит других белков, зависящих от витамина K, участвующих в процессе свёртывания крови. Варфарин был производим в промышленном масштабе в 1948 году в качестве крысиного яда, а в 1954 году он был введён в медицину. Из-за того, что витамин K также необходим для выработки других белков, и участвует в процессе свёртывания, длительное применение варфарина имеет побочные эффекты, такие как развитие остеопороза и повышенная вероятность низкоэнергетических переломов. Относительно редко наблюдаемым осложнением варфарина является синдром фиолетового пальца (*purple toe syndrome*), который является холестериновой эмболией, связанной, вероятно, с дефицитом зависимых от витамина K белков, регулирующих кальцификацию артериальной стенки. Аналогичным образом, у пациентов, долгое время принимающих варфарин, чаще наблюдается кальцификация клапанов сердца. Введение витамина K отменяет действие варфарина, и витамин K используется в качестве антагониста при передозировке варфарином. Препаратом, действующим аналогично варфарину, является аценокумарол. Он имеет близкое к варфарину химическое строение [7].

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА K НА ДРУГИЕ СИСТЕМЫ И ОРГАНЫ

Витамин K и болезни сердечно-сосудистой системы

Вклад белков, зависящих от витамина K, в кальцификацию сосудистой стенки и развитие повреждений клапанов сердца обратил внимание на возможную роль этого витамина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

При нормальных условиях отложение соединений кальция в сосудистой стенке не происходит. Процесс кальцификации сосудистой стенки в первую очередь касается артерий. Выделяют отложение кальциевых отложений в эндотелии и так называемый артериосклероз Менкеберга, при котором кальцинированию подвергается центральная мембрана сосуда.

Атеросклеротический процесс носит воспалительный характер, и его тяжесть может сочетаться с хроническими системными воспалительными заболеваниями [35]. Такие факторы, как гипертония, дислипидемия и курение, являются хорошо известными факторами развития атеросклероза. Откладывание отложений кальция, с одной стороны, является следствием воспалительного процесса, а с другой стороны, эти отложения, фагоцитированные макрофагами, вызывают воспалительный процесс. Также считается, что возникновение отложений кальция может дестабилизировать атеросклеротические бляшки.

Молекулярные механизмы кальцификации сосудистой стенки изучены лишь частично и связаны с несколькими процессами. Одним из них является нарушение функции ингибиторов кальция или отсутствие этих ингибиторов. Важным ингибитором является белок матрицы GLA, дефицит или нарушение функции которого сочетается с кальцификацией мягких тканей, включая сосудистую стенку. Дефицит витамина K препятствует синтезу рассматриваемого белка. Другой механизм, способствующий отложению кальциевых отложений, также связан с белком

матрицы GLA. Этот белок вместе с фетуином-А образует комплекс, который регулирует процесс минерализации (также кости), называемый «*fetuin mineral complex*». Недостаток витамина К препятствует образованию указанного регуляторного комплекса и нарушает процессы образования кальциевых отложений [36].

Другим механизмом, регулирующим кальцификацию, является апоптоз. Было продемонстрировано, что в атеросклеротических бляшках наблюдается усиленный апоптоз гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Апоптотические тела могут быть ядрами конденсации солей кальция, провоцируя их отложение в сосудистой стенке.

Последним механизмом, которому приписывается роль в кальцификации, является фенотипическая трансформация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, которые становятся костеобразующими клетками. Этот процесс регулируется белками, зависящими от витамина К [36].

Зависимость сосудистых изменений от подачи витамина К была продемонстрирована на животных моделях и в популяционных исследованиях. Мыши, лишённые гена, кодирующего белок матрицы GLA, первоначально развиваются правильно, но через два месяца умирают от массивной кальцификации артерий. Кроме того, у этих животных обнаруживаются остеопения и низкоэнергетические переломы [37]. Длительное введение варфарина крысам приводит к очаговой кальцификации сосудов [38]. У этих животных возникают гемодинамические нарушения, возникающие в результате чрезмерной жесткости артериальных сосудов [39].

Исследования, проведенные у людей, касались широкого спектра сердечных проблем, связывающих потребление витамина К с изменениями в сердечно-сосудистой системе и клиническими последствиями этих изменений. Первая группа исследований – эпидемиологическая работа, указывающая на возникновение дефицита витамина К у пациентов с сердечными заболеваниями. Ван Баллегоэен и Бюэлэнс [40] собрали исследования, анализирующие взаимосвязь между витамином К и последствиями сердечно-сосудистых заболеваний. Продemonстрирована корреляция между концентрацией некарбоксилированного белка матрицы GLA и неблагоприятными поражениями сердца, обнаруженными с помощью эхокардиографии. Далмейер и др. [41] сообщили о больших концентрациях некарбоксилированного белка матрицы GLA в качестве индикатора усиления кальцификации коронарных артерий. Аналогичная связь была продемонстрирована для сонных артерий. Особенно ценны долгосрочные и перспективные исследования. Следует упомянуть о продолжающемся 10 лет Роттердамском исследовании. Исследование включало 4 807 человек и показало, что потребление витамина К₂ в суточной дозе более 32 мкг снижает риск кальцификации артерий вдвое и снижает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50%. Кроме того, в группе, потребляющей витамин К₂ выше указанной суточной дозы, было обнаружено снижение общей смертности (не зависимо от причины) на 25%. Описанные полезные изменения заболеваемости и смертности не были обнаружены в группе, потребляющей витамин К₁ [42]. Это согласуется с ранее объявленным когортным исследованием, известным как PROSPECT Study (*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*). В группе из 16 057 женщин без признаков сердечно-сосудистых заболеваний в начале исследования и наблюдаемых в течение пяти лет было показано, что потребление витамина К₂ (особенно форм МК-7, МК-8 и МК-9) оказывает защитное действие против развития заболеваний сердечно-сосудистых органов. Такого эффекта витамин К₁ не проявлял [43]. Следует отметить, что в описанном исследовании было доказано, что увеличение суточного потребления витамина К₂ на 10 мкг приводит к снижению смертности в долгосрочной перспективе на целых 9%. Проспективное 5-летнее исследование Майера и др. [44] показало, что дефицит витамина К у людей с уже диагностированными заболеваниями органов кровообращения сочетается с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует упомянуть исследования в экспериментальных моделях и клинических испытаниях, демонстрирующих синергетический, благоприятный эффект введения витамина К и витамина D.

В двух интервенционных исследованиях комбинированное введение витамина К и D уменьшало кальцификацию сосудистой стенки по сравнению с группами, получавшими только один витамин [32]. Возможным объяснением этого полезного синергизма является демонстрация того, что промотор гена, кодирующего белок матрицы GLA, обладает фрагментом, реагирующим на витамин D. Однако это требует дальнейшего изучения.

Усиление кальцификации сосудистой стенки было выявлено у пациентов с диализом из-за хронической почечной недостаточности. Сосудистые изменения, возникающие у этих пациентов, представляют собой ещё один фактор, повышающий риск сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, в этой группе больных часто выявлялись недостатки витамина К. Можно только предположить, что эти явления остаются в патофизиологической связи. Аналогичным образом, дефицит витамина К был выявлен у пациентов после трансплантации почки [42]. Курнатовская и др. [45] исследовали влияние введения витамина D или витаминов D и K₂ на кальцификацию сосудов и риск сердечно-сосудистых заболеваний у недиализированных пациентов с хронической почечной недостаточностью. Было показано, что добавление 90 мкг в день витамина K₂ в форме МК-7 в течение 9 месяцев существенно уменьшает утолщение мембраны стенки сонной артерии (intima-media complex) по сравнению с больными, получавшими только витамин D. В следующей работе эти же исследователи подтвердили, что низкая концентрация некарбоксилированного матрицей GLA белка часто наблюдается у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью, и предполагают, что прием витамина K₂ улучшает это состояние, хотя это и не доказано, так как в группе не продемонстрировали значительное улучшение показателя сердечно-сосудистых заболеваний [46].

Суммируя, предполагается, что роль витамина K₂, особенно вводимого вместе с витамином D, в профилактике и снижении последствий сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрирована во многих работах и затрагивает как здоровых, так и больных людей, особенно с уже выявленными сердечными заболеваниями, а также пациентов с хронической почечной недостаточностью.

РОЛЬ ВИТАМИНА К В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Действие витамина К в нервной системе сочетается с несколькими метаболическими процессами. Кроме наиболее изученной роли рассматриваемого витамина в карбоксилировании остатков глутаминовой кислоты в гамма-положении, витамин К участвует в синтезе сфинголипидов, а также в процессах защиты клеток центральной нервной системы от окислительного стресса и последствий местного воспаления. Клиническим отражением этих процессов является то, что дефицит витамина К приводит к развитию нарушений когнитивных процессов и некоторых заболеваниях нервной системы [47].

Исследования животных моделей уже показали несколько десятилетий назад распространенность витамина K₂ в некоторых частях мозга лабораторных животных. Витамин K₂ был обнаружен едва ли не исключительно в самых больших концентрациях в среднем мозге и мосту, а также в мозжечке, обонятельной луковице, таламусе, гиппокампе и полосатом теле [48]. Было показано, что витамин K₂ является активатором 3-кетодигидросфингозинтетазы. Этот фермент считается катализатором начальных стадий производства сфинголипидов. Сфинголипиды, такие как церамиды, сфингомиелин, цереброзиды, сульфатиды и ганглиозиды, считаются веществами, участвующими в большинстве важных процессов, касающихся клеток центральной нервной системы. Их нарушения обнаруживаются при нейродегенеративных заболеваниях [47]. Введение варфарина лабораторным животным приводит к снижению активности указанного фермента, а также снижению активности сульфатид-синтетазы, то есть сульфатированных галактозилцерамидов, и, как следствие, снижению содержания сульфатидов в мозге [49]. Подобные эффекты вызывают дефицит витамина К, и его введение отменяет полученные изменения.

На экспериментальных моделях было показано, что потребление витамина К₂ положительно коррелирует с содержанием сфингомиелинов и отрицательно с содержанием ганглиозидов в мозге. У животных с дефицитом витамина К была обнаружена высокая концентрация церемид в областях, ответственных за обучение и память в гиппокампе [50]. Аналогичные изменения содержания церамидов были описаны у пациентов с болезнью Альцгеймера [51]. Белок С и белок S – это белки с хорошо изученной ролью в процессе свертывания крови. Оказалось, что они также играют важную роль в центральной нервной системе. Циркулирующий в крови белок С протеолитически превращается в антикоагулянтный белок С, активируемый сериновой протеиназой (*anticoagulant serine protease-activated protein C*). Независимо от участия в процессе коагуляции активированный белок С связывается с эндотелиальным рецептором белка С (*endothelial protein C receptor*) и активирует рецептор PAR-1 (*protease-activated receptor-1*), тем самым вызывая передачу противовоспалительного сигнала, что имеет важное цитопротекторное значение для нервных клеток. Была показана выгодная роль этого механизма у экспериментальных животных с транзиторной ишемией головного мозга, инсультом, вызванным гипоксией у новорожденных, ишемией спинного мозга, а также на животных моделях бокового амиотрофического склероза. Антиапоптотический эффект активированного белка С и его влияние на ангиогенез также были описаны. В экспериментальных моделях ишемии головного мозга у лабораторных животных активированный белок С стимулирует выработку новых кровеносных сосудов [50].

Экспрессия белка S была продемонстрирована в нервных клетках, а также в шванновских клетках и астроцитах. В периферических нервах наблюдается повышенная экспрессия белка S при их повреждении. Предполагается, что белок S защищает нейроны при гипоксических состояниях, а также проявляет защитный эффект от нейротоксинов.

Большое внимание было уделено исследованиям белка Gas 6 (*growth arrest-specific 6 protein*). Белок Gas 6 демонстрирует гомологию в 43% с белком S, участвующим в стимуляции пролиферации клеток. Экспрессия белка Gas 6 была обнаружена в разных частях мозга, и его концентрация в этом органе уменьшается с возрастом. Рассматриваемый белок представляет собой лиганд тирозинкиназ из семейства TAM, которые участвуют в различных метаболических процессах нервной системы. Было показано, что белок Gas 6 защищает нейроны коры головного мозга от отложения белка амилоида β и вызванного этим белком апоптоза, что происходит при болезни Альцгеймера. Также было показано, что белок Gas 6 облегчает выживание глиальных клеток. Аналогичная роль приписывается белку S, являющемуся гомологом белка Gas 6.

Роль витамина К в когнитивных процессах была описана на животных моделях и в клинических испытаниях. Они в основном касались воздействия варфарина на плод. У крыс было показано, что дефицит витамина К сочетается с нарушениями передвижения животных. В состоянии дефицита витамина оно было более чем на 25% нарушено, чем у животных, получавших витамин К в корме. Было также показано, что дефицит обсуждаемого витамина в рационе у молодых животных вызывает когнитивные нарушения в старости. Давно известно, что у людей воздействие варфарина на плод вызывает так называемую варфариновую эмбриопатию (*warfarin embryopathy*), характеризующуюся атрофией зрительного нерва и слепотой, расширением желудочков головного мозга, микроцефалией и умственной отсталостью. У людей с болезнью Альцгеймера часто наблюдается дефицит витамина К [51, 52]. Предполагается, что увеличенное потребление витамина К связано с улучшением памяти у пожилых людей [53]. Также доказана необходимость введения витамина К пациентам после нейрохирургических операций, особенно тем, у которых в предоперационном периоде наблюдался субклинический дефицит этого витамина [54].

РОЛЬ ВИТАМИНА К В БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ДРУГИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Было продемонстрировано, что витамин К₂ ингибирует дегрануляцию тучных клеток как в активной фазе, так и в процессе пассивной сенсibilизации с помощью реагинподобных антител. Витамин К₂ не подавляет образование антител. Было показано ингибирующее действие витамина К на дегрануляцию базофильных гранулоцитов, вводимых пациентам с астмой. Этот процесс не происходил *in vitro* при добавлении витамина в клетки [55]. Также нельзя исключать полезную противовоспалительную роль витамина К. Клинические исследования, однако, указывают на малую практическую важность введения витамина К при лечении астматиков. Однако нельзя исключать, что дефицит витамина К способствует возникновению рассматриваемого заболевания, как и других аллергических заболеваний.

ВИТАМИН К И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

Многие экспериментальные исследования показали потенциально противоопухолевые эффекты витамина К₂ [56]. В основном это были исследования *in vitro* с использованием опухолевых клеточных линий (среди прочего, клеточные линии гепатоцеллюлярной карциномы, линии лейкозных клеток, клеточные линии рака лёгких) [57]. Было продемонстрировано, что витамин К₂ эффективно ингибирует рост и инвазивность различных раковых клеток. Одним из предложенных механизмов является активация витамином К₂ протеинкиназы А и её влияние на цикл деления клеток [56]. Часть из этих действий имеет прямой характер, а часть, это влияние белков, произведённых в зависимости от витамина К или неблагоприятное влияние белков PIVKA, то есть лишённых карбоксилированных групп из-за дефицита витамина К. Также антиоксидантное действие витамина К имеет значение в его противоопухолевом эффекте. В единичном контролируемом клиническом исследовании было показано, что введение аналогов витамина К₂ снижает частоту рецидива после операции гепатоцеллюлярной карциномы [58]. Популяционные исследования показали корреляцию между дефицитом витамина К₂ и смертностью от рака лёгких и предстательной железы [59]. Однако сам дефицит сочетается с низким социально-экономическим статусом, и это может указывать на другие дополнительные факторы риска развития рака. Другие исследования предполагают связь потребления витамина К со снижением смертности от рака [60].

ВИТАМИН К И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Костная ткань может считаться эндокринным органом. Он продуцирует остеокальцин, который воздействует на β-клетки поджелудочной железы, увеличивая секрецию инсулина. Кроме того, воздействуя на жировую ткань, он косвенно снижает резистентность тканей к инсулину. Остеокальцин является белком, зависящим от витамина К. Было показано, что введение витамина К снижает резистентность тканей к инсулину, причем этот эффект значительно более выражен у мужчин, чем у женщин. Возможно, разница связана с различным содержанием жира (или регулированием его функции) у женщин и мужчин.

Увеличение потребления витамина К снижает риск развития диабета [61, 62]. Профилактическое введение витамина К также предлагается для предотвращения возникновения воспалительных изменений в кровеносных сосудах у диабетиков [63].

ВИТАМИН К И ОБРАЗОВАНИЯ ОТЛОЖЕНИЙ В МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЯХ

В начале XXI была выдвинута гипотеза об участии витамина К в процессе образования отложений в мочевыводящих путях [64]. Гипотеза основана на предполагаемом участии матричного белка GLA в процессе образования отложений оксалата. При некоторых нарушениях функции почек происходит чрезмерная экспрессия матричного белка GLA в почечных канальцах. Этот процесс также является защитной реакцией на повышенную секрецию оксалатов [65]. Считается, что дефицит витамина К ингибирует защитное продуцирование матричного белка

GLA и, таким образом, приводит к образованию отложений в мочевых путях [66]. Это подтверждается клиническими наблюдениями, предполагающими связь полиморизма матричного белка GLA с возникновением отложений в мочевых путях [67].

ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ

Современные знания о патофизиологической роли витамина К и его клиническом использовании основаны на двух типах наблюдений. Первый, это постоянно развивающиеся знания о роли белков, зависящих от витамина К. Можно предположить, что этих белков больше, чем было изучено до сих пор, и последующие годы покажут новые функции этих белков. Основой для такого предположения является разнообразная роль ионов кальция, а белки с группами GLA обладают способностью связывать эти ионы. Уже изученные белки с группами GLA выполняют очень широкие и разнообразные функции в организме.

Витамин К необходим для синтеза полноценных белков, содержащих группу GLA, отсюда простой вывод о том, что дефицит этого витамина может нарушить процессы, зависящие от белков, содержащих группу GLA. Это не исключает других непосредственных механизмов действия витамина К, таких как ингибирование остеокластов.

Вторым источником знаний о проблеме являются популяционные и интервенционные исследования. Большинство этих исследований более или менее значительно указывают на то, что дефицит витамина К связан с нарушениями, которые могут быть результатом нарушения функции белков, содержащих группы GLA. Степень этой зависимости, как возможность обратить вспять неблагоприятные явления при добавлении витамина К, варьируется в отдельных исследованиях.

Анализируя описанные явления и исследования, нужно прежде всего помнить, что витамин К представляет собой группу химических веществ с неоднородной биологической активностью. Многие наблюдения показывают, что активность витамина К₂ значительно выше, чем у витамина К₁. Более того, форма МК-7 более активна, чем форма МК-4. Это было продемонстрировано в исследованиях влияния на минеральную плотность кости и процесс кальцинирования сосудистой стенки. Неоднородность веществ, коллективно именуемых витамином К, также затрудняет анализ состояний его дефицита в отдельных популяциях. Клиническая эффективность добавок, как предполагается, зависит от базового дефицита рассматриваемого витамина. Однако основным фактором, который должен быть включен в интерпретацию описываемых явлений, является сложность анализируемых явлений. Минеральная плотность костей, а анализируя ещё дальше – риск низкоэнергетических переломов, является результатом многих факторов. Поэтому трудно ожидать, что один фактор, который является дефицитом или добавлением витамина К, будет исключительно определять плохое или улучшающееся состояние костей. Практические выводы должны основываться на кумулятивном анализе как можно большего числа других факторов, влияющих на состояние костей, таких как, нарушение кальциевого обмена, измененные концентрации витаминов D, А и Е, а также влияние генетических факторов, гормональное развитие, образ жизни, ожирение и многие другие. Можно предположить, что ограничение исследований для оценки воздействия только витамина К объясняет дифференциацию полученных результатов относительно корреляции концентрации витамина К с определенным клиническим состоянием (например, частота низкоэнергетических переломов костей). С другой стороны, существуют рациональные и документированные предпосылки для использования пищевых добавок витамина К в некоторых субпопуляциях. Для этих предпосылок необходимо относительно небольшое потребление витамина К, что предполагает возможность возникновения её дефицита, относительно короткий период полураспада этого витамина и взаимодействия лекарственных препаратов, которые уменьшают усвоение витамина К. Значительным является участие витамина К в нескольких важных физиологических процессах, а также его безопасность и простота применения. В заключение, имея в виду большую безопасность и потенциально благотворное влияние на костный метаболизм

и другие органы и системы организма (особенно сердечно-сосудистую систему), можно предположить, что добавление витамина К может оказать дополнительное благотворное влияние в процессе лечения остеопороза. Заинтересованность витамином К позволяет предположить, что будущие комплексные и долгосрочные исследования приблизят роль витамина К в развитии различных заболеваний, более подробно определят состояния его дефицита и позволят дополнительно определить профилактическую и терапевтическую полезность введения витамина К.

LITERATURA

1. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3): 213–218, doi: [10.1159/000343108](https://doi.org/10.1159/000343108), indexed in Pubmed: 23183291.
2. Zetterström R. H. C. P. Dam (1895-1976) and E. A. Doisy (1893-1986): the discovery of antihemorrhagic vitamin and its impact on neonatal health. *Acta Paediatr.* 2006; 95(6): 642–644, doi: [10.1080/08035250600719739](https://doi.org/10.1080/08035250600719739), indexed in Pubmed: 16754542.
3. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Z.* 1929; 215: 475–492.
4. Dam H. Vitamin K, its chemistry and physiology. *Adv Enzymol.* 1942; 2: 285–324.
5. Dam H. The discovery of vitamin K, its biological functions and therapeutical application. *Les Prix Nobel.*, Stockholm, P.A.Nordsteadt 1946: 205–220.
6. MacCorquodale DW, Binkley SB, Thayer SA, et al. On the constitution of vitamin K₂. *Science.* 1940; 91(2351): 58–62, doi: [10.1126/science.91.2351.58](https://doi.org/10.1126/science.91.2351.58).
7. Shearer MJ, Newman P, Shearer MJ, et al. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008; 100(4): 530–547, indexed in Pubmed: 18841274.
8. Jarosz M, Bulhak-Jachynczyk B. *Normy żywienia człowieka.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 191–194.
9. Stajszczyk M, Mykała-Cieśla J. Inhibitory reduktazy HMG-CoA w prewencji osteoporozy i złamań kości. Podobny mechanizm działania statyn i bifosfonianów. *Pol. Arch Med Wewn.* 2002; 107: 85–91.
10. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res.* 2014; 55(3): 345–362, doi: [10.1194/jlr.R045559](https://doi.org/10.1194/jlr.R045559), indexed in Pubmed: 24489112.
11. Schwalfenberg GK. Vitamins K₁ and K₂: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab.* 2017; 2017: 6254836, doi: [10.1155/2017/6254836](https://doi.org/10.1155/2017/6254836), indexed in Pubmed: 28698808.
12. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism.* 2017; 70: 57–71, doi: [10.1016/j.metabol.2017.01.032](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032), indexed in Pubmed: 28403946.
13. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(1): R19–R31, doi: [10.1530/EJE-17-0585](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585), indexed in Pubmed: 29046326.
14. Song Lu. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Advances in Clinical Chemistry.* 2017: 1–46, doi: [10.1016/bs.acc.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005).
15. Rashdan NA, Rutsch F, Kempf H, et al. New perspectives on rare connective tissue calcifying diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 28: 14–23, doi: [10.1016/j.coph.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.02.002), indexed in Pubmed: 26930168.
16. Tie JK, Carneiro JDA, Jin DY, et al. Characterization of vitamin K-dependent carboxylase mutations that cause bleeding and nonbleeding disorders. *Blood.* 2016; 127(15): 1847–1855, doi: [10.1182/blood-2015-10-677633](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-677633), indexed in Pubmed: 26758921.
17. Kudo A, Kii I. Periostin function in communication with extracellular matrices. *J Cell Commun Signal.* 2018; 12(1): 301–308, doi: [10.1007/s12079-017-0422-6](https://doi.org/10.1007/s12079-017-0422-6), indexed in Pubmed: 29086200.
18. Gossiel F, Scott JR, Paggioli MA, et al. The effect of teriparatide treatment on circulating periostin and its relationship to regulators of bone formation and BMD in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1210/je.2017-00283](https://doi.org/10.1210/je.2017-00283), indexed in Pubmed: 29365099.
19. Wu WJ, Kim MS, Ahn BY. The inhibitory effect of vitamin K on RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption. *Food Funct.* 2015; 6(10): 3351–3358, doi: [10.1039/c5fo00544b](https://doi.org/10.1039/c5fo00544b), indexed in Pubmed: 26267519.
20. Hart JP, Catterall A, Dodds RA, et al. Circulating vitamin K₁ levels in fractured neck of femur. *Lancet.* 1984; 2(8397): 283, indexed in Pubmed: 6146829.
21. Hart JP, Shearer MJ, Klenerman L, et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K₁ in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60(6): 1268–1269, doi: [10.1210/jcem-60-6-1268](https://doi.org/10.1210/jcem-60-6-1268), indexed in Pubmed: 3998071.
22. Bitensky L, Hart JP, Catterall A, et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1988; 70(4): 663–664, indexed in Pubmed: 3403621.
23. Hodges SJ, Pilkington MJ, Shearer MJ, et al. Age-related changes in the circulating levels of congeners of vitamin K₂, menaquinone-7 and menaquinone-8. *Clin Sci (Lond).* 1990; 78(1): 63–66, indexed in Pubmed: 2153497.
24. Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(1): 74–79, doi: [10.1093/ajcn/69.1.74](https://doi.org/10.1093/ajcn/69.1.74), indexed in Pubmed: 9925126.
25. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(2): 512–516, doi: [10.1093/ajcn/77.2.512](https://doi.org/10.1093/ajcn/77.2.512), indexed in Pubmed: 12540415.
26. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5): 1201–1208, doi: [10.1093/ajcn/71.5.1201](https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1201), indexed in Pubmed: 10799384.
27. Fang Y, Hu C, Tao X, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30(1): 60–68, doi: [10.1007/s00774-011-0287-3](https://doi.org/10.1007/s00774-011-0287-3), indexed in Pubmed: 21674202.
28. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K₂ play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015; 26(3): 1175–1186, doi: [10.1007/s00198-014-2989-6](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2989-6), indexed in Pubmed: 25516361.
29. Villa JK, Diaz MA, Pizzuolo VR, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57(18): 3959–3970, doi: [10.1080/10408398.2016.1211616](https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1211616), indexed in Pubmed: 27437760.
30. Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, et al. Vitamin K and bone. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14(2): 200–206, doi: [10.11138/ccmbm.2017.14.1.200](https://doi.org/10.11138/ccmbm.2017.14.1.200), indexed in Pubmed: 29263734.
31. van Ballegoijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, et al. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 7454376, doi: [10.1155/2017/7454376](https://doi.org/10.1155/2017/7454376), indexed in Pubmed: 29138634.

32. Zheng XY, Liang J, Li YS, et al. Role of Fat-Soluble Vitamins in Osteoarthritis Management. *J Clin Rheumatol*. 2018; 24(3): 132–137, doi: [10.1097/RHU.0000000000000587](https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000587), indexed in Pubmed: [28926471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926471/).
33. Neogi T, Felson DT, Sarno R, et al. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(11): 1570–1573, doi: [10.1136/ard.2008.094771](https://doi.org/10.1136/ard.2008.094771), indexed in Pubmed: [18625626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625626/).
34. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K, et al. Diagnostyka i leczenie osteoporozy - zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne*. 2015; 1: 12–24.
35. Kucharz EJ. Chronic inflammation-enhanced atherosclerosis: can we consider it as a new clinical syndrome? *Med Hypotheses*. 2012; 78(3): 396–397, doi: [10.1016/j.mehy.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.11.020), indexed in Pubmed: [22182962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182962/).
36. Willems BAG, Vermeer C, Reutelingsperger CPM, et al. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58(8): 1620–1635, doi: [10.1002/mnfr.201300743](https://doi.org/10.1002/mnfr.201300743), indexed in Pubmed: [24668744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24668744/).
37. Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997; 386(6620): 78–81, doi: [10.1038/386078a0](https://doi.org/10.1038/386078a0), indexed in Pubmed: [9052783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052783/).
38. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(9): 1400–1407, indexed in Pubmed: [9743228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743228/).
39. Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, et al. Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(11): 2618–2624, doi: [10.1161/ATVBAHA.113.302244](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302244), indexed in Pubmed: [23990204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990204/).
40. van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The Role of Vitamin K Status in Cardiovascular Health: Evidence from Observational and Clinical Studies. *Curr Nutr Rep*. 2017; 6(3): 197–205, doi: [10.1007/s13668-017-0208-8](https://doi.org/10.1007/s13668-017-0208-8), indexed in Pubmed: [28944098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944098/).
41. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, et al. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(4): 624–628, doi: [10.1016/j.jnutbio.2012.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.02.012), indexed in Pubmed: [22819559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819559/).
42. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 2004; 134(11): 3100–3105, doi: [10.1093/jn/134.11.3100](https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3100), indexed in Pubmed: [15514282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514282/).
43. Gast GCM, de Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(7): 504–510, doi: [10.1016/j.numedc.2008.10.004](https://doi.org/10.1016/j.numedc.2008.10.004), indexed in Pubmed: [19179058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179058/).
44. Mayer O, Seidlerová J, Vaněk J, et al. The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 2016; 203: 916–922.
45. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, et al. Effect of vitamin K₂ on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(9): 631–640, indexed in Pubmed: [26176325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176325/).
46. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, et al. Plasma Desphospho-Uncarboxylated Matrix Gla Protein as a Marker of Kidney Damage and Cardiovascular Risk in Advanced Stage of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(3): 231–239, doi: [10.1159/000443426](https://doi.org/10.1159/000443426), indexed in Pubmed: [27100101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100101/).
47. Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(8): 849–855, doi: [10.1055/s-0033-1357481](https://doi.org/10.1055/s-0033-1357481), indexed in Pubmed: [24108469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108469/).
48. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phylloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br J Nutr*. 1994; 72(3): 415–425, indexed in Pubmed: [7947656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7947656/).
49. Sundaram KS, Lev M. Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J Lipid Res*. 1988; 29(11): 1475–1479, indexed in Pubmed: [3241123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3241123/).
50. Crivello NA, Casseus SL, Peterson JW, et al. Age- and brain region-specific effects of dietary vitamin K on myelin sulfatides. *J Nutr Biochem*. 2010; 21(11): 1083–1088, doi: [10.1016/j.jnutbio.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.09.005), indexed in Pubmed: [20092997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092997/).
51. He X, Huang Yu, Li B, et al. Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010; 31(3): 398–408, doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.010](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.010), indexed in Pubmed: [18547682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547682/).
52. Allison AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 2001; 57(2): 151–155, doi: [10.1054/mehy.2001.1307](https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1307), indexed in Pubmed: [11461163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461163/).
53. Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*. 2016; 93: 131–136, doi: [10.1016/j.maturitas.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.02.004), indexed in Pubmed: [26923488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923488/).
54. Dahlberg S, Nilsson CU, Kander T, et al. Detection of subclinical vitamin K deficiency in neurosurgery with PIVKA-II. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77(4): 267–274, doi: [10.1080/00365513.2017.1303190](https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1303190), indexed in Pubmed: [28319421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319421/).
55. Kimura I, Tanizaki Y, Sato S, et al. [Menaquinone (vitamin K₂) therapy in bronchial asthma. *Acta Med Okayama*. 1975; 29: 73–81.
56. Dahlberg S, Ede J, Schött U. Vitamin K and cancer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77(8): 555–567, doi: [10.1080/00365513.2017.1379090](https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1379090), indexed in Pubmed: [28933567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933567/).
57. Yaguchi M, Miyazawa K, Katagiri T, et al. Vitamin K₂ and its derivatives induce apoptosis in leukemia cells and enhance the effect of all-trans retinoic acid. *Leukemia*. 1997; 11(6): 779–787, indexed in Pubmed: [9177427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9177427/).
58. Ishizuka M, Kubota K, Shimoda M, et al. Effect of menatetrenone, a vitamin K₂ analog, on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection: a prospective randomized controlled trial. *Anticancer Res*. 2012; 32(12): 5415–5420, indexed in Pubmed: [23225445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225445/).
59. Dasari S, Ali SM, Zheng G, et al. Vitamin K and its analogs: Potential avenues for prostate cancer management. *Onco-target*. 2017; 8(34): 57782–57799, doi: [10.18632/onco-target.17997](https://doi.org/10.18632/onco-target.17997), indexed in Pubmed: [28915711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915711/).
60. Zwakenberg SR, den Braver NR, Engelen AIP, et al. Vitamin K intake and all-cause and cause specific mortality. *Clin Nutr*. 2017; 36(5): 1294–1300, doi: [10.1016/j.clnu.2016.08.017](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.017), indexed in Pubmed: [27640076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27640076/).

61. Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition*. 2016; 32(7-8): 732–739, doi: [10.1016/j.nut.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.011), indexed in Pubmed: [27133809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133809/).
62. Suksomboon N, Poolsup N, Darli Ko Ko H. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10: 169–177, doi: [10.2147/DMSO.S137571](https://doi.org/10.2147/DMSO.S137571), indexed in Pubmed: [28496349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496349/).
63. Dihingia A, Ozah D, Baruah PK, et al. Prophylactic role of vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating the NF-kB/Nrf2 pathway via activating Gla proteins. *Food Funct*. 2018; 9(1): 450–462, doi: [10.1039/c7fo01491k](https://doi.org/10.1039/c7fo01491k), indexed in Pubmed: [29227493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227493/).
64. Chen J, Liu J, Zhang Y, et al. Decreased renal vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase activity in calcium oxalate calculi patients. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116(4): 569–572, indexed in Pubmed: [12875724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875724/).
65. Gao B, Yasui T, Lu X, et al. Matrix Gla protein expression in NRK-52E cells exposed to oxalate and calcium oxalate monohydrate crystals. *Urol Int*. 2010; 85(2): 237–241, doi: [10.1159/000314947](https://doi.org/10.1159/000314947), indexed in Pubmed: [20689249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689249/).
66. Khan A, Wang W, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis and expression of matrix GLA protein in the kidneys. *World J Urol*. 2014; 32(1): 123–130, doi: [10.1007/s00345-013-1050-2](https://doi.org/10.1007/s00345-013-1050-2), indexed in Pubmed: [23475213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475213/).
67. Lu X, Gao B, Liu Z, et al. A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stone in the Chinese Han population. *Gene*. 2012; 511(2): 127–130, doi: [10.1016/j.gene.2012.09.112](https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.112), indexed in Pubmed: [23046575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046575/).