

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМ.С.З.ГЖИЦЬКОГО
ФАКУЛЬТЕТ ГРОМАДСЬКОГО РОЗВИТКУ ТА ЗДОРОВ'Я

Кафедра фармації та біології

МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА
за ОС «Магістр»

на тему: «ВІТАМІНИ ЯК ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ»

Виконала: студентка 6 курсу
спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»

Кіндій - Руссол Ярина Миколаївна

Керівник:

к.фарм.н., доцент Новікевич О. Т.

Рецензент:

завідувач кафедри аналітичної і токсикологічної хімії

ЛНМУ імені Данила Галицького

к.фарм.н., доцент Галькевич І.Й.

ЛЬВІВ 2025

ЗМІСТ

ЗМІСТ	2
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІТАМІНІВ, ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ	7
1.1. Історія відкриття вітамінів	8
1.1.1. Відкриття вітаміну А	9
1.1.2. Відкриття вітаміну С	10
1.1.3. Відкриття вітаміну D	12
1.1.4. Відкриття вітаміну К	13
1.2. Класифікація та номенклатура вітамінів	14
1.2.1. Номенклатура вітамінів	14
1.2.2. Класифікація вітамінів	15
1.3. Фізіологічна роль вітамінів, профілактика та наслідки нестачі	17
1.3.1. Механізм дії вітамінів	17
1.3.2. Біодоступність вітамінів	17
1.3.3. Стійкість до факторів зовнішнього середовища	18
1.3.4. Вітамінна недостатність	19
1.3.5. Антивітаміни	19
1.3.6. Вітамінотерапія	20
1.4. Фармакологічна характеристика лікарських препаратів з групи вітамінів аліфатичного, аліциклічного та ароматичного рядів	21
1.4.1. Препарати жиророзчинних вітамінів	21
1.4.2. Препарати водорозчинних вітамінів	26
1.5. Вивчення ефективності вітамінів з антиоксидантними властивостями у профілактиці та лікуванні гострих респіраторних інфекцій	29
1.6. Плейотропні ефекти вітаміну D	33
1.6.1. Вітамін D і захворювання серцево-судинної системи	33
1.6.2. Вітамін D і захворювання нирок	35

1.6.3. Вітамін D та імунна система	35
1.6.4. Вітамін D та онкологічні захворювання	37
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ, ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЧИСТОТУ, КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ ВІТАМІНІВ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ	
2.1. Похідні ненасичених поліокси-у-лактонів	40
2.1.1. Кислота аскорбінова	41
2.2. Похідні естерів та амідів карбонових кислот аліфатичного ряду	51
2.2.1. Кальцію пангамат	51
2.2.2. Кальцію пантотенат	54
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ ЯКІСНОГО ТА КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ І ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ВІТАМІНІВ АЛІЦИКЛІЧНОГО ТА АРОМАТИЧНОГО РЯДІВ	
3.1. Циклогексенілізопреноїдні вітаміни (ретиноли)	58
3.1.1. Ретинолу ацетат	59
3.2. Циклогексанолетиленгідринданові вітаміни (кальцифероли)	67
3.2.1. Ергокальциферол.....	70
3.3. Похідні нафтохінону (вітаміни групи К)	75
3.3.1. Фітоменадіон	77
3.3.2. Вікасол	79
ВИСНОВКИ	84
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	85

ВСТУП

Актуальність теми. Необхідними для росту, розвитку й життєдіяльності людини є вітаміни. Більшість з них організмом не синтезується, вони надходять в організм з харчовими продуктами рослинного та тваринного походження і мікроорганізми, що живуть в шлунково-кишковому тракті. Вітамінна недостатність в організмі є наслідком їх нестачі у їжі та порушення всмоктування вітамінів при патології травного тракту. Підвищена потреба у вітамінах є в дитячому і підлітковому, а також у літньому віці, при вагітності, годуванні грудьми, при надмірному фізичному навантаженні - заняттях спортом і важкій фізичній праці. Тому необхідно застосовувати лікарські засоби, діючою речовиною яких є вітаміни або їх аналоги - коферменти.

Препарати вітамінів аліфатичного, аліцикличного та ароматичного рядів широко застосовують в медичній практиці, зокрема в офтальмології - при кератитах, ксерофтальмії, гемералопії (*ретинолу ацетат*), у профілактичних та лікувальних цілях при цинзі, як антиоксидантний та імуностимулюючий засіб (*кислота аскорбінова*), для профілактики і лікування кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну (ергокальциферол); для лікування алергії, поліневриту, екземи, невралгії та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів (*кальцію пантотенат*), при різноманітних формах атеросклерозу, цирозу печінки та інших захворюваннях як стимулятор обміну речовин (*кальцію пангамат*); для профілактики та лікування кровотеч різного походження як засіб, що підвищує згортання крові (*вікасол*) (Бузуглий, Георгіянц і ін., 2017).

Тому знання номенклатури та класифікації, принципів дозування, володіння особливостями фармакодинаміки, механізму дії та раціонального застосування лікарських засобів з групи вітамінів є необхідними для здійснення практичної діяльності на кваліфікованому рівні для сучасного провізора.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи був детальний огляд, дослідження номенклатури та класифікації, механізму дії, методів добування

та синтезу, фізико-хімічних властивостей, особливостей якісного та кількісного аналізу, застосування в медичній практиці лікарських засобів з групи вітамінів аліфатичної, аліциклическої та ароматичної структури.

Для досягнення мети необхідно було виконати такі завдання:

- > на основі літературних даних провести аналіз сучасних принципів класифікації та номенклатури вітамінів;
- > дослідити історію відкриття вітамінів, поширення в природі та їх роль в процесі життєдіяльності організму;
- > розглянути особливості фармакодинаміки та механізму дії, ознаки нестачі в організмі та застосування в медичній практиці лікарських препаратів з групи вітамінів аліфатичної, аліциклическої та ароматичної структури;
- > охарактеризувати методи добування та синтезу, ідентифікації, визначення кількісного вмісту похідних ненасичених поліокси-у-лактонів, естерів та амідів карбонових кислот аліфатичного ряду, циклогексенілізопрену, циклогексанолетиленгідриндану та нафтохінону.

Об'єктами дослідження були природні та синтетичні лікарські засоби з групи вітамінів аліфатичної, аліциклическої та ароматичної структури.

Предметом дослідження були похідні ненасичених поліокси-у-лактонів, естерів та амідів полігідрокси(аміно)карбонових кислот аліфатичного ряду, циклогексенілізопрену, циклогексанолетиленгідриндану та нафтохінону.

Наукова новизна та практичне значення одержаних результатів. Проведено фармакологічну характеристику вітамінів аліфатичної, аліциклическої та ароматичної структури як лікарських засобів. Систематизовано методи їх одержання та синтезу, ідентифікації та кількісного визначення, досліджено особливості фармакологічної дії та застосування в медичній практиці.

Структура роботи. Дипломна робота викладена на 91 сторінках

тексту і складається з вступу, 3-ох розділів, висновків та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 1 рисунком. Перелік використаної літератури включає 70 джерел, з яких 47 складають англомовні автори.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІТАМІНІВ, ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

Вітаміни (лат. *Vitae*- життя і *amine* - речовина, що містить аміногрупу - це група низькомолекулярних органічних сполук різної хімічної природи, що необхідні для життєдіяльності живого організму в малих дозах, і не утворюються в самому організмі в достатній кількості, через що повинні надходити із їжею (Raven, Johnson at al., 2004).

Організму людини необхідні принаймні 13 різних вітамінів, добові потреби яких коливаються в межах від 0,01 до 100 мг (Campbell, Reese, 2008). Вони не виконують в організмі ні енергетичної, ні структурної функції, проте є необхідними для використання тих сполук, які ці функції виконують, зокрема білків, ліпідів і вуглеводів. Більшість з вітамінів є попередниками коферментів, що беруть участь у багатьох ферментативних реакціях, проте деякі - такі як А, С, D, Е і К, мають інше біологічне значення. Роль коферментів однакова майже у всіх видів, проте вищі тварини у процесі еволюції втратили здатність синтезувати деякі з них. В той час як кишкова паличка може рости на середовищі, що містить тільки глюкозу і мінеральні солі, дієтичні потреби приматів значно ширші. Метаболічні шляхи біосинтезу вітамінів бувають дуже складними, тому для хемогетеротрофного організму, може виявитись ефективнішим «покластись» на наявність цих сполук у їжі, аніж синтезувати усі ферменти, необхідні для їх утворення із простіших попередників. Проте така стратегія має суттєвий недолік - нестача певного вітаміну у дієті (гіпо- чи авітаміноз) призводить до серйозних розладів, що можуть бути смертельними. (Berg, Tymoczko, Stiyer, 2007)

Всі основні групи харчових продуктів (овочі, фрукти, м'ясо, риба, молочні продукти, яйця) багаті на вітаміни, хоча жоден продукт сам по собі не може повністю задовольнити потреби організму. Тому необхідно вживати збалансовану різноманітну дієту. Крім того деякі вітаміни, такі як К і Н, синтезуються кишковою мікрофлорою, а вітамін D утворюється в шкірі під

впливом ультрафіолетового випромінювання (Корнієвський, Россіхін, Сербін, 2019).

Існують різноманітні вітамінні добавки, що можуть доповнити дієти, у яких не вистачає однієї або кількох з цих сполук. Люди, що дотримуються правил раціонального харчування, не потребують цих препаратів. Дози вітамінів, значно вищі за рекомендовані, можуть не тільки не приносити користі здоров'ю, а й бути шкідливими. Надлишок вітамінів, розчинних у воді, виводиться із організму з сечею, проте жиророзчинні можуть накопичуватись у жировій тканині навіть до токсичних концентрацій і викликати патогенні стани, які прийнято називати *гіпервітамінозами* (Campbell, Reese, 2008).

1.1. Історія відкриття вітамінів

Відкриття вітамінів пов'язують з ім'ям російського лікаря М.І. Луніна, котрий ще в 1880 році в експерименті на тваринах, створюючи для них штучну дієту, звернув увагу, що крім білків, жирів та вуглеводів, їжа містить інші речовини, які надходять в організм у невеликій кількості, але необхідні для його нормального функціонування. Однак на той час роботи Луніна не знайшли признання, і тільки через певний період науковці повернулись до них (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

В 1897 році голландський лікар К. Ейкман припустив, що захворювання *бері-бері* спричинює нестача якихось важливих для організму речовин (пізніше з'ясовано, що вітаміну В₁). Під час роботи на острові Ява К. Ейкман звернув увагу на те, що серед місцевого населення ті, хто харчувався полірованим очищеним рисом, хворіли на захворювання, пов'язане з ураженням нервової системи - поліневрит. Ці ж випадки були відзначені у в'язниці, серед ув'язнених. Це захворювання було названо *«бері-бері»*. За наукові досягнення у галузі фізіології та медицини 1929 р. йому було присуджено Нобелівську премію.

В 1912 році польський біохімік *Казимир Функ* виділив з рисових висівків фізіологічно активну речовину в кристалічному стані, яка повністю виліковувала хворих від захворювання поліневритом (*«бері-бері»*) (Чекман,

Горчакова, Козак та ін., 2017).

Після того, як було встановлено, що виділена К. Функом із рисових висівок речовина містить в структурі Нітроген, він припустив, що в природі повинні існувати ряд інших нітрогенвмісних сполук, нестача яких може викликати авітаміноз, в результаті чого запропонував називати дані речовини вітамінами (від лат. *vita* - життя, *amine* - амін), що дослівно означає «*необхідні аміни*». До теперішнього часу відомо більше 30 вітамінів. Однак подальші дослідження показали, що Нітроген міститься не у всіх вітамінах, тому сам термін, запропонований Функом, є не зовсім точним. З часом було встановлено, що характерним для вітамінів є наявність в молекулах гідроксильних груп (фенольного, спиртового або кислотного характеру).

Американський біохімік Е.В. Макколлум в 1913 р. запропонував називати вітаміни літерами латинського алфавіту: А, В, С тощо. У 1922 р. він відкрив вітаміни D і E (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

1.1.1. Відкриття вітаміну А

Перші науково обґрунтовані спроби пов'язати виникнення *гемералонії*, або *курячої сліпоти*, з факторами харчування беруть початок в 1865 році, коли вперше була описана «*бразильська офтальмія*» - хвороба, яка вражала переважно виснажених рабів. Пізніше було помічено, що в грудних дітей, матері яких погано харчувались, розвивається спонтанний некроз рогівки. Незабаром кератомаліяція як результат неповноцінного харчування була виявлена в багатьох країнах світу.

В 1909 році В. Штепп встановив, що годування мишей хлібом, приготовленим на молоці, не викликає жодних побічних явищ. Після ретельної екстракції спиртом та ефіром такий хліб ставав неповноцінним продуктом харчування. Автор припустив, що в результаті екстракції органічними розчинниками із хліба видаляються ліпоїди, котрі необхідні для життєдіяльності ссавців.

Відкриття вітаміну А відбулось в 1913 році. Дві лабораторії: Мак- Коллут,

Девіс і співробітники та Осборн і співробітники, внаслідок проведених досліджень, незалежно одна від одної, виявили, що вершкове масло і жовток курячого яйця містять речовину, ліпоїдної природи, необхідну для росту тварин. В 1914 році вони встановили, що вершкове масло містить інгредієнт, який не руйнується під дією лугів і в результаті омилення залишається в неомиленій фракції. Вказану речовину було названо як «розчинний в жирах фактор А» і за пропозицією Дріммонда (*Drummond J.*) в 1916 році перейменовано у вітамін А.

В період Першої світової війни було виявлено, що кератофтальмія, яка розвивається в людей, є результатом відсутності в дієті вершкового масла. В 1921 році Стінбокк (*Steenbock H.*) детально описав авітаміноз А, при якому характерні захворювання очей (ксерофтальмія), затримка росту, підвищена чутливість до інфекцій.

Пізніше було встановлено, що вітамін А включає ряд близьких за структурою сполук: ретинол, дигідроретинол, ретиналь, ретиноеву кислоту, а також ефіри зазначених сполук та їх просторові ізомери, які знаходяться в продуктах рослинного і тваринного походження. Провітаміни А - каротиноїди (α -, β -, γ -ізомери), які перетворюються в організмі у вітамін А, вперше були виділені із моркви, з чим і пов'язана їхня назва (від лат. *carota* — морква). Каротин був відкритий в 1831 році, а в 1907 році Вільштеттером (*Willstetter R.*) були вперше описані його властивості.

1.1.2. Відкриття вітаміну С

У 1885 році В.В. Пашутін висунув ідею про авітаміноз, як про причину цинги. Цинга була відтворена у тварин випадково у 1907-1910 роках норвезькими лікарями А. Хольстом та Дж. Фреліхом при вивченні хвороби бері-бері. Замість голубів вони взяли для експерименту морських (гвінейських) свинок та почали їх годувати виключно вівсяною кашею, що призводило до хвороби бері-бері у голубів, і були здивовані, коли побачили симптоми цинги, яка до того часу вважалася притаманна лише людям. Потім з'ясувалося, що

цинготною є будь-яка зернова монодієта. Далі з'ясувалося, що антискорбутний фактор присутній у паростках зернових, хоч і відсутній у самих зернах. Також антицинготний фактор наявний у рослинах, зокрема соковитих фруктах та овочах, хоч і у різних кількостях. Є він і у свіжому молоці, хоч руйнується при стерилізації. Процес пастеризації був придуманий для того, щоб залишити антицинготний фактор у молоці.

Дрюммонд І. у 1920 році запропонував називати вітаміном С сполуку, яка має антискорбутну. Як було встановлено, що цингою хворіють лише морські свинки, людиноподібні мавпи та люди.

У 1922 році було вперше Бессоновим Н.А. виділено активну протицинготну речовину із соку білокачанної капусти, який лікував експериментальний скорбут. Після цієї публікації з'явилося багато робіт різних авторів з результатами послідовного очищення препарату та з'ясування його властивостей.

У 1923 році вітамін С був виділений з лимонного соку дослідниками Зільва (S.S.Zilva) та Альбертом Дьйорді (*Albert SZent - Gyorgyi*) у кристалічному стані. Згодом було встановлено формулу вітаміну С та названо *аскорбіновою кислотою*.

Незабаром незалежно один від одного британськими хіміками сером Волтером Норманом Хавортом (Walter Norman Hawort) та сером Едмундом Хьорстом (*Edmund Hirst*) і польським хіміком Тадеушом Рейхштейном (*Tadeus Reichstein*) було здійснено синтез вітаміну С, що здешевило його виробництво.

Рядом дослідників було встановлено, що вітамін С запобігає захворюванню зубів, кісток, м'язів, кровоносних судин, сприяє росту і відновленню тканин, загоєнню ран.

Фармацевтична компанія *Hoffmann-La-Roche* у 1934 році почала першою серійний випуск синтетичного вітаміну С під зареєстрованою запатентованою назвою *Redoxon*.

1.1.3. Відкриття вітаміну D

Тривалий час ніхто не знав безпосередньої причини виникнення рахіту, при якому спостерігається розм'якшення і, як наслідок, деформація кісток в результаті різкого зменшення вмісту в них кальцію та фосфору. Лікарі вважали рахіт наслідком недостатності харчування. Крім того, було багато спостережень щодо появи рахіту в дітей, які, хоч і відносно гарно харчувалися, та росли в приміщеннях без сонячного світла (у підвалах, будинках-«криницях»).

Польський лікар Гульдчинський встановив можливість попередження і навіть лікування рахіту в дітей після опромінення їх світлом сонця чи ультрафіолетовими променями кварцової лампи. Пізніше, було встановлено, що деякі речовини тваринного чи рослинного походження після опромінення їх ультрафіолетовими променями набувають здатності попереджувати захворювання після додавання їх у їжу в дуже незначних кількостях.

Виявлення вітаміну D дозволило вирішити гостру до цього проблему дитячого рахіту. Так, у 1914 році американець Елмер Макколум виявив у риб'ячому жирі вітамін А. В цей час англійський ветеринар Едвард Мелленбі виявив, що рахітом не хворіють ті собаки, яких годують риб'ячим жиром. Він дійшов висновку, що запобігає рахіту вітамін А, або якась пов'язана з ним речовина.

У 1922 році Макколумом був проведений експеримент з нейтралізації риб'ячого жиру вітаміном А. При цьому собаки, яким він згодував досліджуваний продукт, успішно виліковувались від рахіту. Так було виявлено, що за лікування рахіту відповідає не вітамін А, а інша, невідома речовина. Виявлену речовину назвали четвертою літерою латинського алфавіту - *вітамін D*, тому що він був четвертим за рахунком відкритим вітаміном.

Американський біохімік Гаррі Стенбок у 1923 році продемонстрував, що опромінення їжі ультрафіолетовими променями підвищує вміст в ній вітаміну D. Після такого опромінення стандартна їжа дозволила піддослідним мишамвилікуватись від рахіту. Приблизно в цей час А.Ф. Гессом було доведено, що

людина отримує вітамін D під дією сонячного світла.

В цей час Стенбок запатентував метод опромінення ультрафіолетовими променями молока та інших жирних продуктів для підвищення в них вмісту «сонячного вітаміну». Ця практика і досі залишається широко поширеною.

В 1928 році А. Віндаус завершив цикл робіт по виділенню вітаміну D та встановленню структури рослинних стеринів, за що був удостоєний Нобелівської премії по хімії (Baldwin, Timchenko, Zahnow, 2004).

1.1.4. Відкриття вітаміну K

У 1929 р. датський учений *Хенрік Дам* (Henrik Dam) описав авітаміноз у курчат, які перебували на синтетичній дієті. Основною ознакою його була геморагія - крововилив у підшкірну клітковину, м'язи й інші тканини. Додавання дріжджів, як джерела вітамінів B, та риб'ячого жиру, багатого вітамінами A та D, не усувало патологічних явищ (Вороніна, Десенко, Мадієвська та ін., 2000). Виявилось, що цілющий ефект мають зерна злаків та інші рослинні продукти. Речовини, що виліковують геморагію, були названі *вітамінами K*, або вітамінами коагуляції, оскільки було встановлено, що крововиливи в піддослідних птахів пов'язані зі зниженням здатності крові до згортання.

Відкритий в 1929 році датським біохіміком *Хенріком Домом* вітамін, названий ним вітаміном K (від англійського «коagulations» - згортання). Цю речовину не вдалося виділити з рослин - деревію і подорожника, оскільки, його кількість в цих рослинах була невелика (Товстуха Є. С., 1999; Корнієвський, Россіхін, Сербін, 2019).

Вперше вітамін K був виділений з люцерни у 1939 р. у лабораторії Каррера. Виділену нову речовину назвали *філохінон*. Бінклей і Дойзі в цей час виділили із гниючого рибного борошна речовину з антигеморагічною дією, але з іншими властивостями, ніж виділений раніше препарат з люцерни. Виділену речовину назвали вітамін K₂, на відміну від речовини, виділеної з люцерни і названої вітаміном K₁. Через деякий час Дойзі синтезував штучний

вітамін K₃ - менадіон.

Нобелівський комітет у 1943 році Є. Дойзі та Х. Даму за сукупність робіт із цього вітаміну присудили премію з медицини й фізіології.

1.2. Класифікація та номенклатура вітамінів

На сьогоднішній день відомо близько 30 вітамінів і вітаміноподібних речовин, досліджена їх структура, біологічна активність і здійснено синтез. Найпоширеніша класифікація вітамінів базується на їхніх фізико-хімічних властивостях, за якими їх поділяють на водо- і жиророзчинні. Кожен вітамін має три назви: традиційну (велика латинська літера, інколи із цифровим індексом), хімічну і фізіологічну (Вороніна, Десенко, Мадієвська та ін., 2000; Сирохман, Завгородня, 2009).

1.2.1. Номенклатура вітамінів

Відкриття вітамінів відбувалось завдяки їхній біологічній активності, для багатьох не була відома хімічна будова, тому ці сполуки (або суміші сполук, як з'ясувалось пізніше) позначали великими латинськими літерами: А, В, С тощо. Пізніше, для вітамінів, що зустрічаються у природних джерелах разом, але мають різну хімічну природу і біологічні функції, стали додавати цифрові індекси, наприклад вітаміни групи В: В₁ В₂ і так далі. Інколи кілька сполук, близьких за хімічною будовою, мають однакову біологічну дію, що відрізняється тільки інтенсивністю. Для таких груп може бути використана назва *вітамери*, наприклад різні типи вітаміну D.»Вітамери також позначають цифровими індексами (D₁, D₂) (Вороніна, Десенко, Мадієвська та ін., 2000).

Сучасна номенклатура вітамінів була прийнята 1956 року IUPAC, вона відображає хімічну природу цих сполук. Також для кожного існує номенклатура, що базується на фізіологічній дії, у якій назви зазвичай мають префікс «анти-». Таким чином кожен вітамін має три назви, наприклад: В₁ (тіамін, антинеуритний); А (ретинол, антиксерофтальмічний) тощо (Вороніна, Десенко, Мадієвська та ін., 2000; Ластухін, 2005)

1.2.2. Класифікація вітамінів

Тривалий час існувала класифікація вітамінів за літерами латинського алфавіту, згідно з якою в міру відкриття окремих вітамінів їх позначали буквами латинського алфавіту, а також класифікували за біологічним значенням. Коли кількість нововідкритих вітамінів почала інтенсивно збільшуватись, до букв почали додавати цифрові індекси, наприклад В₁ В₂.

Оскільки буквенна класифікація не відображає ні біологічного значення вітамінів, ні їх хімічної структури, було запропоновано класифікувати вітаміни за фізіологічною дією. Так, вітамін А стали називали аксерофтол, оскільки його нестача в організмі викликає захворювання очей - ксерофтальмію; вітамін Е - токоферол (такий, що несе дітонародження), вітамін С - антискорбутний.

Проте така класифікація не давала можливості згрупувати всі вітаміни, кількість яких постійно зростала, в окремі групи, близькі за певною спільною ознакою, що ставало вкрай необхідним. В зв'язку з тим було запропоновано класифікацію вітамінів за фізичними властивостями, згідно, з якою вони, поділяються за розчинністю на дві групи: жиророзчинні та водорозчинні.

Класифікація вітамінних препаратів за розчинністю

I. Препарати жиророзчинних вітамінів:

- 1) Ретинолу ацетат (вітамін А)
- 2) Ергокальциферол, холекальциферол (вітаміни групи D)
- 3) Токоферолу ацетат (вітамін Е)
- 4) Вікасол (вітамін К₃)

II. Препарати водорозчинних вітамінів:

- 1) Тіаміну гідрохлорид (вітамін В₁)
- 2) Рибофлавін (вітамін В₂)
- 3) Кальцію пантотенат (вітамін В₅)
- 4) Піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆)
- 5) Ціанокобаламін (вітамін В₁₂)
- 6) Кальцію пангамат (вітамін В₁₅)

- 7) Кислота фолієва (*вітамін В_с*)
- 8) Кислота аскорбінова (*вітамін С*)
- 9) Кислота нікотинова та *вітамін РР*)
- 10) Рутин (*вітамін Р*)

Розчинність впливає на всмоктування, транспорт, зберігання і екскрецію вітамінів. Так, гідрофільні вітаміни містяться у соковитих частинах їжі, а гідрофобні - у твердих жирах і оліях. Водорозчинні вітаміни всмоктуються безпосередньо в кров, натомість жиророзчинні, як і інші ліпіди, потрапляють спочатку в лімфу, а потім у кров, і переносяться зв'язаними із транспортними білками. У клітинах водорозчинні вітаміни вільно циркулюють у цитозолі та інших водянистих компонентах, в той час як жиророзчинні депонуються у жировій тканині і печінці. Невеликий надлишок водорозчинних вітамінів може легко виводитись нирками. Через те, що жиророзчинні вітаміни накопичуються в тілі, їх можна вживати у відносно великих кількостях час від часу, для того щоб задовольнити потреби організму, але водорозчинні повинні надходити більш регулярно (Berg, Tymoczko, Stryer, 2007; Петров, 2013; Whitney, Rolfes, 2021. P. 860).

По мірі встановлення хімічної структури вітамінів стала можливою їх класифікація за хімічною будовою, тобто за характером органічної частини, яка лежить в основі їх молекули. Саме *хімічну класифікацію* можна вважати найбільш вдалою, згідно з якою всі вітаміни поділяють на такі групи:

- I. Вітаміни аліфатичного ряду:** кислота аскорбінова (*вітамін С*), кислота пангамова (*вітамін В₁₅*), кислота пантотенова (*вітамін В₃*).
- II. Вітаміни аліциклічного ряду:** ретиноли (*групи А*), кальцифероли (*вітаміни групи D*).
- III. Вітаміни ароматичного ряду (*вітамін групи К*).**
- IV. Вітаміни гетероциклічного ряду:** токофероли (*групи Е*), біофлавоноїди (*вітаміни групи РР*), піридоксини (*групи В₆*), тіамін (*вітамін В₁*), кислота фолієва (*В_с*), рибофлавін (*В₂*), коболаміни

(вітаміни групи B₁₂).

Кожна з цих груп має окремі підгрупи, в яких вітаміни об'єднані за більш вузькими особливостями їх хімічної структури.

1.3. Фізіологічна роль вітамінів, профілактика та наслідки їх нестачі

Вітаміни - це біологічно активні органічні сполуки різної хімічної структури. Вони входять до складу ферментних систем, які є біологічними каталізаторами хімічних реакцій, що протікають у живій клітині та беруть участь в обміні речовин як біокаталізатори (Berg, Tymoczko, Stryer, 2007; Бузуглий, Георгіянц і ін., 2017).

Організм людини не синтезує вітаміни або синтезує їх в недостатній кількості (нікотинова кислота) і тому повинен отримувати їх з їжею. Поступаючи в організм в незначних кількостях з їжею, вітаміни вступають в зв'язок зі специфічними білками, утворюючи ферментні системи.

Нестача, як і надлишок вітамінів в організмі однаково шкідливі, оскільки це призводить до глибоких порушень різноманітних функцій організму і, як наслідок, тяжких захворювань. У багатьох темно-зелених, яскраво-червоних, жовтих і оранжевих овочах і фруктах є багато Р-каротину - попередника вітаміну А. Іншим прикладом можуть бути окремі стерини, які під дією УФ-променів світла перетворюються у вітамін D і таким чином являються його провітамінами. Під час розрахунку кількості вжитих вітамінів враховують не тільки джерела самого вітаміну, а й джерела провітаміну (Петров та ін., 2003; Whitney, Rolfes, 2021, 860 p.).

1.3.2. Біодоступність вітамінів

Кількість вітаміну, яку організм може засвоїти із певного джерела, залежить не тільки від вмісту цього вітаміну, а й від його біодоступності. Вона залежить від ряду факторів, зокрема:

- ефективності травлення і часу проходження їжі через шлунково-кишковий тракт;

- стану задоволення харчових потреб особи;
- методу приготування їжі (сира, варена, «готова до вживання»);
- джерела вітаміну (у складі додатку, збагаченої вітамінами їжі, їжі із природним вмістом вітаміну);
- іншої їжі, що вживається в той же час.

Наприклад біодоступність провітаміну А (β-каротину збільшується при вживанні їжі, багатой на жири (Dimitrov, Meyer, Ullrey, et al, 1988; Whitney, Rolfes, 2021, 860 p.)

1.3.3. Стійкість до факторів зовнішнього середовища

Вміст вітамінів у свіжих сирих продуктах може бути високий, але багато із них нестійкі і руйнуються під час приготування. Найбільш чутливими, особливо до термічної обробки є водорозчинні вітаміни. Так, при тривалому нагріванні відбувається розклад тіаміну (вітаміну В₁). Тоді як рибофлавін (вітамін В₂) чутливий до ультрафіолетового випромінювання. Тому продукти, які вміщують цей вітамін не рекомендується довго зберігати у прозорих контейнерах. Кисень реагує із аскорбіновою кислотою (вітаміном С), тому дрібно порізані продукти не підлягають тривалому зберіганню (Петров та ін., 2003).

Овочі та фрукти містять багато ферментів, які беруть участь як в їх синтезі, так і руйнуванні. Оскільки ферменти, що впливають на руйнування вітамінів малоактивні при низьких температурах, овочі і фрукти слід зберігати охолодженими та поміщати їх у закриті контейнери або обгортати плівкою для зменшення контакту із киснем. Мити овочі і фрукти краще до нарізання, ніж після, щоб не вимити багато водорозчинних вітамінів. Варити овочі потрібно у невеликій кількості води і поміщати їх в киплячу воду. Вітаміни можуть руйнуватись внаслідок надто тривалої обробки або надто високої температури (Whitney, Rolfes, 2021, 860 p.).

1.3.4. Вітамінна недостатність

Вітамінна недостатність існує в двох формах: авітаміноз та гіповітаміноз. На сьогоднішній день відомо, що авітаміноз зустрічається рідко, тоді як гіповітамінози, особливо їх субклінічні форми розповсюджені повсюди, навіть у розвинених країнах. Гіповітамінози поділяються на *екзогенні* та *ендогенні*.

Екзогенні гіповітамінози можуть бути викликані голодуванням, незбалансованим харчуванням тощо. *Ендогенні гіповітамінози* бувають *фізіологічні* (під час вагітності, лактації, інтенсивного росту у дітей, великих фізичних навантажень) та *патологічні* (внаслідок захворювань та їх лікування) (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

1.3.5. Антивітаміни

Антивітаміни - це речовини, які протидіють використанню організмом вітамінів і є можливим екзогенним чинником гіповітамінозу. До них належать різні за характером дії речовини (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017). Частина антивітамінів поводяться як антиметаболіти, тобто вони схожі за будовою до відповідного вітаміну, і можуть заміщувати його у ферментативних системах, але не можуть виконувати його функцій. Типовим антивітаміном є окситіамін - неактивний аналог тіаміну. У медицині застосовують деякі лікарські засоби, механізм дії яких пов'язаний з їх антивітамінними властивостями, наприклад, кумарини - аналоги вітаміну К - діють як антикоагулянти, зокрема до цього ряду сполук належить варфарин; ізоніазид - вітаміну В₆. Антивітаміни також можуть допомагати в терапії раку, так аміноптерин (аналог фолієвої кислоти) має антинеопластичні властивості і може використовуватись у хіміотерапії.

Оскільки багато паразитичних бактерій також потребують вітамінів для росту, антивітаміни використовуються для лікування бактерійних інфекцій: наприклад, аналоги «пара-амінобензойної кислоти (вітаміноподібної речовини, що є складовою фолієвої кислоти) - сульфаніламід та їхні похідні.

До другої групи антивітамінних чинників належать специфічні інактиватори вітамінів (наприклад, аскорбіназа, тіаміназа) або речовини, що обмежують їх дію в організмі (наприклад, білок авідин утворює з біотином комплекс, в якому біотин втрачає вітамінну активність).

Антивітаміни також використовують у дослідних цілях для створення експериментальних авітамінозів у тварин (Петров та ін., 2003; Вороніна, Десенко, Мадієвська та ін., 2000; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

1.3.6. Вітамінотерапія

Лікування за допомогою вітамінних препаратів одержало назву *вітамінотерапії*. Розрізняють кілька видів такої терапії: замісна, патогенетична, фармакодинамічна та адаптаційна (Петров та ін., 2003; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Замісна вітамінотерапія передбачає введення вітамінного препарату у випадках гіпо- або авітамінозу (наприклад, хворим на пелагру - кислоти нікотинової, на цингу - кислоти аскорбінової).

Патогенетична вітамінотерапія - це призначення вітамінних препаратів при захворюваннях, у патогенезі яких має суттєве значення відносна недостатність певного вітаміну. Наприклад, препарати тіаміну (сам вітамін або його коферментну форму - кокарбоксілазу) призначають хворим із захворюваннями серця, при яких в міокарді порушуються процеси вуглеводного обміну і має місце накопичення недоокислених продуктів.

Фармакодинамічну вітамінотерапію застосовують при захворюваннях, що не належать до гіпо- або авітамінозу. При цьому використовують особливі ефекти вітамінних препаратів, які не пов'язані з їх вітамінною природою і виявляються при застосуванні великих доз цих засобів. Наприклад, як фармакодинамічний засіб широко застосовують кислоту нікотинову. Вона є, з одного боку, типовим вітамінним препаратом, який вводять хворим на пелагру і цукровий діабет для стимуляції утворення НАД і НАДФ, а з іншого боку, їй властива дія, не пов'язана з вітамінною функцією. Кислота нікотинова у

високих дозах ефективно розширює судини, знижує вміст атерогенних ліпідів у крові, пригнічує агрегацію тромбоцитів та активує фібриноліз. Ці ефекти препарату застосовують для лікування порушень кровообігу, спазмів судин, атеросклерозу.

Адаптаційна вітамінотерапія передбачає застосування вітамінних препаратів для підвищення адаптаційних можливостей та неспецифічної резистентності здорового організму. Найчастіше з цією метою призначають аскорбінову кислоту, токоферолу ацетат, ретинолу ацетат та полівітамінні препарати (Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

1.4. Фармакологічна характеристика лікарських препаратів з групи вітамінів аліфатичного, аліциклічного та ароматичного рядів

1.4.1. Препарати жиророзчинних вітамінів

Ретинолу ацетат є аналогом природного вітаміну А і необхідний для відновлення нормальної концентрації ретинолу в організмі. Природними джерелами вітаміну А є печінка, яєчний жовток, вершкове масло, печінка деяких морських риб (тріска, морський окунь) та ссавців (кит, тюлень, морж) (Петров та ін., 2003; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакокінетика. Ретинол добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті. У тонкому кишківнику з участю жовчних кислот відбувається емульгування та утворення міцел, які складаються з холестерину, жовчних та жирних кислот. Вони нагромаджуються у печінці, потім надходить у кровоносну систему. Виділяється вітамін А з організму повільно, через кишківник та з сечею.

Механізм дії. Ретинол зв'язується із специфічним білком і транспортується до відповідного рецептора на мембрані органа-мішені, який розпізнає комплекс. Комплекс «рецептор-ретинол» проникає у ядро і забезпечує експресію генів, що призводить до активування синтезу білкової молекули. Молекула ретинолу має велику кількість ненасичених зв'язків і відіграє велику роль в окисно-відновних процесах в клітині .

Фармакодинамічні ефекти. Ретинол сприяє синтезу зорового пігменту родопсину та забезпечує нормальний зір в умовах сутінок. Стимулює епітелізацію, запобігає ороговінню і злущуванню епітеліальних клітин, поліпшує стан шкіри та її придатків (волосся, нігті). Регулює обмін фосфоліпідів, синтез РНК, ДНК, білків та ферментів. Активізує процес відкладання глікогену у м'язах, серці і печінці.

Показання до застосування. Ретинолу ацетат застосовують при гіпо- та авітамінозах, в офтальмології - при ксерофтальмії, гемералопії, кератитах; при захворюваннях шкіри - псоріаз, екзема, кератози, опіки, відмороження, рани; у комплексній терапії рахіту; при гіпотрофії, бронхолегеневих захворюваннях, а також хворобах печінки, шлунка і кишківника; з метою профілактики жовчно- і сечокам'яної хвороби; для стимуляції імунітету.

Ергокальциферол, холекальциферол (вітамін групи D). Велика кількість вітаміну D міститься в жирі печінки тунця, тріски, палтуса. D-вітамінну активність мають жовтки яєць, коров'яче молоко, вершкове масло. Холекальциферол утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетових променів з провітаміну 7-дегідрохолестерину (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакокінетика. Кальциферол всмоктується за допомогою жовчних кислот, через лімфатичні судини, а з них у печінку. Природні вітаміни D₂ і D₃ у печінці під впливом мікосомальної 25-гідроксилази перетворюються на кальцидіол - малоактивну сполуку, яка зв'язується з α₂-протеїном і циркулює в крові. У ниркових каналцях під впливом мітохондріальних ферментів - гідроксилаз із кальцидіолу утворюються дві надзвичайно активні речовини, які за своїми властивостями наближаються до гормонів: кальцитріол та секакальцидіол.

Механізм дії вітаміну D подібний до механізму стероїдних гормонів. Він проникає через мембрану, взаємодіє з цитоплазматичним рецептором і утворює з ним комплекс, який транспортується в ядро, де активує гени, пов'язані з транспортом та фіксацією Са. Кальциферол підвищує проникність

кишечного епітелію для йонів кальцію. Процес абсорбції складається з двох етапів: пасивної і активної. У пасивній фазі дифузія відбувається з вмісту кишок всередину ентероцитів і активного транспорту - з ентероцитів у плазму крові. 1,25-Дигідроксикальциферол контролює цей активний транспорт Ca^{2+} (рис. 1).

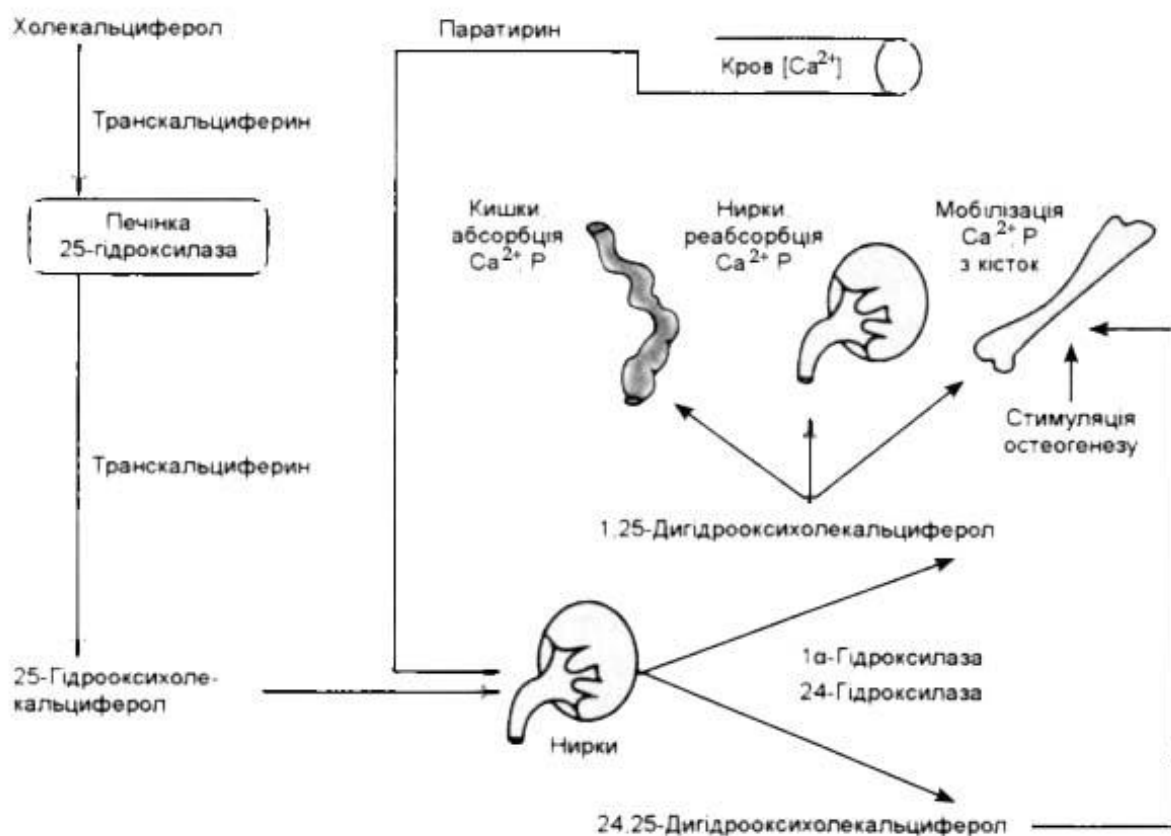


Рис. 1. Механізм дії кальциферолу (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакодинамічні ефекти. Стимулює активну, проти градієнта концентрації, абсорбцію кальцію з порожнини кишківника в кров, забезпечує перенесення кальцію з крові в кісткову тканину. Кальцидіол сприяє збільшенню вмісту кальцію як у діафізах, так і в епіфізах кісток, не викликаючи їх резорбції. Кальцитріол стимулює продукцію тиреотропного гормону гіпофіза, активує процеси диференціації, уповільнює проліферацію деяких пухлинних клітин, регулює імунні процеси, стимулює фагоцитарну активність макрофагів.

Показання до застосування. Препарати вітаміну D призначають у випадку гіпо- або авітамінозу D; для профілактики і лікування рахіту; лікування переломів, остеопорозу та остеомалачії; з метою профілактики карієсу, шкірних захворювань; при порушеннях функції паращитоподібних залоз; при псоріазі, туберкульозі, вовчаку шкіри та слизових оболонок.

Токоферолу ацетат (вітамін E). Токоферолі - це група похідних токолу і токотрієнолу, що мають подібну хімічну структуру й біологічну активність. У медичній практиці використовується стабільніший синтетичний препарат - α -токоферолу ацетат. Міститься вітамін E практично в усіх, харчових продуктах, багато його в рослинній олії (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакокінетика. Токоферол при вживанні всередину абсорбується переважно у проксимальній частині тонкої кишки за допомогою жовчних кислот. Всмоктування проходить повільно за механізмом пасивної дифузії. З травного каналу повільно всмоктується 50% препарату. Вітамін E потрапляє переважно в лімфу, а потім - у кров. Близько 90% токоферолу в плазмі крові зв'язується з ліпопротеїнами. Метаболізується в печінці з утворенням глюкуронідів та продуктів окислення.

Механізм дії. Механізм дії вітаміну ще не з'ясовано. Вважають, що він бере участь в регуляції окисних процесів, зокрема проявляє антиоксидантну дію, гальмує окислення ненасичених жирних кислот, перешкоджаючи утворенню з них перекисів ліпідів, білків, нуклеїнових кислот.

Фармакодинамічні ефекти. Забезпечує антиоксидантний ефект, стимулює тканинне дихання і підвищує стійкість тканин до гіпоксії, нормалізує білковий і ліпідний обмін. Крім того, препарат проявляє мембранопротекторну активність, регулює нормальний розвиток та функціонування епітелію статевих залоз та сприяє виношуванню плода, підтримує рівновагу між вільним і зв'язаним холестеролом, внаслідок чого стимулює секрецію гормонів, покращує реологічні властивості крові.

Показання до застосування. Вітамін призначають в акушерсько-

гінекологічній практиці при загрозі викиднів, токсикозі вагітних, безплідді, порушенні менструального циклу, при клімаксі, при ювенільних кровотечах; при порушенні функції статевих залоз у чоловіків; у комплексній терапії та профілактиці атеросклерозу; для лікування ІХС і хронічної серцевої недостатності; при тромбофлебітах і ендартеріїтах; для лікування м'язової дистрофії; у комплексній терапії анемії; у комплексній терапії пародонтозу (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Нафтохінони (вітамін групи К). До групи нафтохінонів входять філохінон (вітамін К₁) - природний вітамін, а також його синтетичний аналог фітометандіон — вітамін К₂. Вікасол (вітамін К₃) - є синтетичним аналогом нафтохінону і, на відміну від природних препаратів, є водорозчинним (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Вітаміни К₁ (філохінон) і К₂ є натуральними антигеморагічними факторами, їх застосовують при кровотечах, зумовлених порушенням цілості кровоносних судин, підвищеною проникністю стінки капілярів, недостатньою активністю системи згортання крові.

В організм філохінон надходить з рослинною їжею, а вітамін К₂ міститься у тваринних продуктах і синтезується кишковою флорою. Жиророзчинні вітаміни К₁ і К₂ активніші від синтетичного водорозчинного вітаміну. Як джерело вітаміну К використовують рослинні препарати із листя кропиви дводомної, трави водяного перцю. Вони містять інші вітаміни, біофлавоноїди, різні речовини, які можуть сприяти згортанню крові (Корнієвський, Россіхін, Сербін, 2019).

Фармакокінетика. Жиророзчинні вітаміни з групи нафтохінонів (К₁ і К₂) абсорбуються в тонкій кишці за наявності жовчі і надходять у лімфу, а водорозчинний (К₃) - у кров. У крові вони сполучаються з білками плазми. Із організму ці вітаміни та їх метаболіти виводяться нирками.

Фармакодинаміка. Вітамін К сприяє згортанню крові шляхом підвищення синтезу (переважно в печінці) протромбіну та інших факторів зсідання крові (VI, VII, IX, X). Впливає на синтез фібриногену, бере участь в

окисному фосфорилуванні. Ефект розвивається повільно - через 12-18 год після введення.

Показання. Вітамін К використовують для лікування гіпотромбінемії (шлункова, кишкова, гемороїдна, гінекологічна, легенева кровотеча, а також із капілярів внаслідок травм і хірургічних операцій, променевих уражень). Його призначають профілактично перед операцією, пологам, при захворюванні печінки, тривалому лікуванні сульфаніламидами та антибіотиками (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакодинамічні ефекти. Ретинолу ацетат забезпечує антиоксидантний ефект, стимулює тканинне дихання і підвищує стійкість тканин до гіпоксії, нормалізує білковий і ліпідний обмін. Крім того, препарат проявляє мембранопротекторну активність, регулює нормальний розвиток та функціонування епітелію статевих залоз та сприяє виношуванню плода, підтримує рівновагу між вільним і зв'язаним холестеролом, внаслідок чого стимулює секрецію гормонів, покращує реологічні властивості крові.

1.4.2. Препарати водорозчинних вітамінів

Кальцію пантотенат є сіллю пантотенової кислоти і належить до групи вітаміну В₅. Природними джерелами цього вітаміну є дріжджі, печінка, яєчний жовток, ікра, зерна злакових культур, цвітна капуста. Синтезується мікрофлорою кишківника (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакокінетика. Кальцію пантотенат вводять внутрішньо або шляхом ін'єкцій, застосовують місцево, а при захворюваннях верхніх дихальних шляхів і бронхів вводять інгаляційно у вигляді аерозолу. Має коротку тривалість дії, тому добову дозу вводять за 2-4 прийоми. У великих кількостях він накопичується в серці, печінці, нирках, наднирниках.

Механізм дії. Всмоктавшись у кишківнику, вітамін В₅ бере участь у синтезі ацетилкоензиму А. Основна функція ацетил-КоА полягає у тому, що він є акцептором і переносником кислотних (ацильних) залишків. Цей

кофермент (Ас-КоА) необхідний для нормального перебігу багатьох обмінних процесів: він бере участь в окисному декарбоксілюванні кетокислот, в синтезі лимонної кислоти, кортикостероїдів, ацетилхоліну. За його участю здійснюється синтез жирних кислот, які необхідні для утворення фосфоліпідів, синтез холестерину, статевих гормонів.

Фармакодинаміка. Пантотенова кислота входить до складу коензиму А і бере участь в процесах ацетилювання та окислення. Вона регулює вуглеводний та жировий обмін, необхідна для синтезу ацетилхоліну та кортикостероїдів. Препарат поліпшує функцію периферичної нервової системи. Він оптимізує енергетичні процеси в міокарді і в такий спосіб покращує скоротливість міокарда, посилює кардіотонічний ефект серцевих глікозидів.

Показання до застосування. Кальцію пантотенат призначають при невритах, невралгіях, поліневритах, парестезіях, трофічних виразках, опіках, ранах, дерматитах, запаленнях дихальних шляхів, бронхіальній астмі, серцевій недостатності, післяопераційній атонії кишківника.

Кальцію пангамат (вітамін В₁₅) є кальцієвою сіллю ефіру глюконової кислоти та диметилгліцину. Його приймають усередину як засіб патогенетичної терапії. У значній кількості вітамін В₁₅ міститься у печінці, дріжджах, зернах злакових культур (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Механізм дії. Коферментні форми вітаміну В₁₅ невідомі. Головним у механізмі його дії є здатність постачати різні обмінні процеси активними метильними групами. Вітамін В₁₅ покращує ліпідний обмін, покращує засвоєння кисню тканинами. Під його впливом активується біосинтез холіну, метіоніну та креатину, збільшується вміст креатинфосфату у м'язовій тканині, відбувається накопичення глікогену у м'язах і печінці.

Фармакодинаміка. Вітамін В₁₅ поліпшує ліпідний та енергетичний обмін у м'язах, проявляє антигіпоксичні властивості, збільшує запаси глікогену в скелетних м'язах та печінці.

Показання до застосування. Препарат застосовують у комплексній

терапії атеросклерозу, коронарної недостатності, емфіземи легень та пневмосклерозу, гепатиту, хронічної алкогольної інтоксикації, захворювань шкіри, а також для зменшення побічної дії сульфаніламідів, кортикостероїдів.

Кислота аскорбінова. Найбільш характерними особливостями кислоти аскорбінової (вітамін С) є активна відновна властивість, зумовлена воднем енольної групи, і легке окислення до кислоти дегідроаскорбінової, яка виконує коферментну функцію. У значній кількості вона міститься в овочах, фруктах, ягодах, хвої, шипшині, у листі та плодах чорної смородини (Петров та ін., 2003; Полушкін, 2015; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Фармакокінетика. При внутрішньому застосуванні кислота аскорбінова абсорбується в тонкому кишківнику у вигляді кислоти дегідроаскорбінової, яка проникає крізь мембрану без енергетичних затрат. Максимальна концентрація вітаміну С у плазмі крові при введенні визначається через 4 години. Із плазми легко проникає у лейкоцити, тромбоцити, а потім у всі тканини; переважно накопичуючись у тканинах з інтенсивним обміном, зокрема в надниркових залозах, у задній частці гіпофіза, епітелії очей, в яєчниках, печінці, мозку, селезінці, підшлунковій залозі. Метаболізується переважно в печінці, перетворюючись на дезоксиаскорбінову і далі на щавлевооцтову та дикетогулонову кислоти. З організму виділяється з сечею в незміненому стані (20%), а також у вигляді метаболітів.

Механізм дії. Основні ефекти кислоти аскорбінової пов'язані з її участю в окисно-відновних реакціях в результаті її перетворення у кислоту дегідроаскорбінову. Цей процес має оборотний характер і супроводжується переносом атомів водню (H^+). Кислота аскорбінова може виступати в ролі донора двох протонів при відновленні субстрату або акцептора $2H^+$ при його окисненні. Завдяки цьому кислота аскорбінова приймає участь в усіх обмінних процесах, що відбуваються в організмі людини.

Фармакодинамічні ефекти. Кислота аскорбінова (як і токоферол) є біоантиоксидантом і забезпечує стабільність клітинних мембран. Вона активує синтез колагену і проколагену, що забезпечує ріст кісток, утворення хрящів і

дентину зубів. Приймає участь у формуванні основної речовини сполучної тканини, регулює колоїдний стан міжклітинної речовини, пригнічує дію гіалуронідази. Стимулює еритропоез, сприяє синтезу білка і нуклеїнових кислот, активує неспецифічну захисну функцію організму. Аскорбінова кислота сприяє засвоєнню глюкози та піровиноградної кислоти у циклі Кребса (Петров та ін., 2003; Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

Показання до застосування. Аскорбінову кислоту призначають при гіпо-й авітамінозах, захворюваннях серцево-судинної системи, для профілактики і лікування геморагічного діатезу, атеросклерозу, капіляротоксикозу; хворобах печінки, шлунково-кишкового тракту, нирок та дихальних шляхів; Препарат стимулює захисні сили організму; як засіб адаптаційної терапії кислота аскорбінова може призначатись практично здоровим особам у разі високих навантажень на організм та стресорних впливів (Чекман, Горчакова, Козак та ін., 2017).

1.5. Вивчення ефективності вітамінів з антиоксидантними властивостями у профілактиці та лікуванні гострих респіраторних інфекцій

Процес вивчення ефектів *аскорбінової кислоти* (вітаміну С) як препарату для профілактики застудних захворювань почався в 40-х роках ХХ ст. В 1970 році двічі лауреат Нобелівської премії *Лайнус Полінг* випустив книгу «Вітамін С і застуда», в якій написав, що аскорбінова кислота в дозах від 1 до 5 г/добу здатна попереджувати простуду, а в дозах 15 г/добу - ефективно лікувати її.

Однак припущення про те, що ранній початок лікування аскорбіновою кислотою при проявах симптомів застуди допоможе знизити важкість перебігу і тривалість захворювання, не знайшло статистично достовірних підтверджень. Лиш в одному дослідженні повідомлялось, що в результаті однократного прийому хворими великої дози вітаміну С (8 г) при появі перших симптомів застуди одужання наступало дещо швидше (Nemila, 1992).

Існує достатня кількість фундаментальних досліджень, в яких вивчають імуномодулюючу активність аскорбінової кислоти (Verlhas,

Gabaudan, 1994; Коломійчук Макаренко та ін., 2020; Safieh Firouzi, Naseh Pahlavani, 2022). Експериментально встановлено, що в дозі від 500 мг до 3 г в день аскорбінова кислота пришвидшує поділ лімфоцитів у відповідь на зовнішню агресію вірусів. Також показано, що вітамін концентрується в нейтрофілах, котрі приймають участь у знищенні носіїв інфекції за участю вільних радикалів. При цьому самі нейтрофіли, що вміщують аскорбінову кислоту, захищені від пошкоджуючого впливу вільних радикалів (Jafari, Esmaeilzadeh, Mohammadi-Kordkhayliat al. 2019). Вітамін С використовують для профілактики та лікування коронавірусу (Simonson, 2020).

Проте великі дози аскорбінової кислоти небезпечні. Її прийом в добовій дозі більше 1 г може призвести до гіперглікемії і глюкозурії, оскільки метаболіт - дегідроаскорбінова кислота - перешкоджає потраплянню глюкози в тканини і гальмує секрецію інсуліну, одночасно підвищуючи секрецію глюкагону (Опріш, Матій, 2021).

Аскорбінова кислота в добовій дозі більше 300 мг також впливає на визначення вмісту сироваткових трансаміназ і лактатдегідрогенази; під її впливом знижується концентрація білірубину, що може маскувати захворювання печінки після прийому високих доз вітаміну (Бабак, Біловола, Чекмана, 2010).

Вітамін E володіє вираженими антиоксидантними властивостями. Він проявляє імуномодельючий ефект за рахунок відсилення сигналу для активації імунокомпетентних клітин в процесі імунної відповіді. Зокрема, він потенціює сигнали для вироблення $CD4^+$ -лімфоцитами інтерлейкіну 2 та інтерферонів. Попереджує утворення зв'язків між низькомолекулярними сполуками і білками організму в печінці та крові (наприклад, при дії іонізуючого випромінювання). В результаті цього гальмується укрупнення імунних комплексів і шкідливих молекул. Цей факт, очевидно, обумовлений антиоксидантними властивостями токоферолу. При імунодефіцитах вітамін E сприяє захисту Т- і В-лімфоцитів від пригнічуючого впливу вільних радикалів і, як наслідок, нормалізує активність імунної системи

(Brigelius-Flohe, Traber, 1999).

Існують дані, які демонструють, що серед підлітків, котрі приймають біологічно активні добавки з вітаміном Е, захворюваність інфекціями була нижчою на 30% (Шоріков, Шумко, Хухліна та ін., 2029).

Інтерфероногенна дія вітаміну Е полягає в стимулюванні відтворення клітин імунної системи, яким необхідно швидко «розмножуватись» при зустрічі з джерелом можливого захворювання. Цей процес в організмі називається мітогенезом (Brigelius-Flohe, Traber, 1999).

Відомим являється факт наявності синергізму фармакодинамічних ефектів токоферолу в поєднанні з вітамінами А і С. Ретинол забезпечує формування імунних (захисних) клітин, вистилання дихальних шляхів та шлунково-кишкового тракту, які служать природним бар'єром на шляху проникнення інфекції.

Вітамін А так само, як і токоферол, проявляє властивості антиоксиданта і є достатньо ефективним стимулятором імунітету, сприяючи цитотоксичній дії Т-лімфоцитів і макрофагів, котрі забезпечують протипухлинну та противірусну активність, а також стійкість до аутоімунних та імунодефіцитних станів (Hayes, Nashold, Enrique Gomes, Hoag, 1999; Semba R.D., 1998, Huang, Liu, Brand, Zheng, 2018).

Клінічні дослідження продемонстрували, що прийом вітаміну А призводить до зниження захворюваності і смертності при різних інфекційних хворобах: кору, інфекційній діареї, пов'язаної з пневмонією, інфікуванні вірусами імунодефіциту та малярії (Semba R.D., 1999). Імунні реакції пацієнтів, які хворіють інфекційними захворюваннями, суттєво змінюються при додатковому прийомі вітаміну А. Діапазон змін залежить від типу інфекції і того, які імунні реакції були задіяні (Semba R.D., 1994).

Однак прийом надлишкових доз ретинолу, особливо у дітей, супроводжується високою ймовірністю розвитку небажаних реакцій. Гостре отруєння вітаміном може спостерігатись після споживання продуктів, багатих вітаміном А (печінка білого ведмеда, палтуса, акули та ін.). Основні

симптоми отруєння - різке наступлення сонливості, дративлівисіть, підвищення температури, головокружіння, головний біль, судоми, непереносимість їжі, нудота, блювання і діарея - виникають через 6 год після їжі. Щоденне споживання ретинолу в дозі понад 10 000 МО призводить до хронічного отруєння вітаміном А .

Відомим є факт, що сумісний прийом різних засобів з антиоксидантними властивостями суттєво підвищують ефективність їх впливу на організм. При сумісному призначенні вітамінів-антиоксидантів спостерігається синергізм дії, що позбавляє від необхідності використання доз, які перевищують фізіологічну добову потребу .

Під дією неблагополучних екологічних факторів, при підвищених фізичних та емоційних навантаженнях, а також при тривалих захворюваннях в організмі активізується вільно радикальне окислення, захисна антиоксидантна система перестає справлятися зі своєю функцією регулятора вмісту вільних радикалів. Як наслідок, виникає ланцюгова реакція з накопиченням в організмі надлишкової кількості активних радикалів - розвивається синдром пероксидації.

В даному випадку вільні радикали проявляють пошкоджуючий вплив на мембрани клітин, сприяючи пришвидшеному окисненню їх ліпопротеїдів і, як наслідок, порушенню цілісності мембранних структур клітин і зниженню їх метаболічної активності. В результаті порушуються процеси обміну речовин, накопичуються різноманітні продукти проміжного обміну, підвищується кислотність в клітинах і тканинах. Такі зсуви порушують роботу центральної нервової та імунної систем, посилюють запальні процеси в організмі. Для сповільнення цих процесів доцільно використовувати біологічно активні сполуки, які володіють антиоксидантними властивостями (Qi, Niu , Zhu, at al., 2016)

Оптимальним співвідношенням ефективність/безпека в даній ситуації володіють природні антиоксиданти, котрі являються ендogenous речовинами організму - вітаміни С, А, Е в дозах, які не перевищують фізіологічну добову

потребу. Доведено, що комплексний прийом (3-каротину (провітаміну А), а-токоферолу ацетату (вітамін Е) та аскорбінової кислоти (вітамін С) зумовлює ефективний імуномодулюючий і антиоксидантний ефект, а також проявляє протизапальну та адаптогенну дію (Johnson, Porter, 1997; Huang, Caballero, Chang, et al., 2006).

1.6.Плейотропні ефекти вітаміну D

Вітамін D відомий медичній науці близько ста років, при чому тільки в останні 20 років стало зрозуміло, що його біологічні ефекти виходять далеко за рамки впливу на обмін кальцію та фосфору. Відкриття та вивчення метаболітів вітаміну докорінно змінило наукові уявлення про його вплив на організм людини. Поряд із загальновідомими патологічними станами і захворюваннями, такими, як рахіт, остеопороз, остеомаліяція та інші виявлено нові механізми впливу вітаміну D на фізіологічні процеси в різних органах та системах.

Даний фрагмент роботи полягає в огляді клінічних досліджень, в котрих вивчаються позакісткові (плейотропні) впливи вітаміну D і детально описують патологенетичні реалізації зазначених ефектів.

1.6.1. Вітамін D і захворювання серцево-судинної системи

Рівень вітаміну D в сироватці крові розглядається як незалежний предиктор серцево-судинних захворювань (Zittermann, Gummert, 2010). Встановлено зв'язок між концентрацією вітаміну D в крові з ризиком розвитку атеросклерозу, ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН), артеріальною гіпертензією (АГ) і захворюваннями периферичних судин (Kim, Sabour, Sagar et al., 2008; Kassi, Adamopoulos, Vasdra et al., 2013). Двократне збільшення концентрації 25-гідроксикальдіферолу [25(ОН)D] - метаболіту вітаміну D в плазмі крові асоціюється із зниженням смертності на 20% від захворювань серцево-судинної системи і зниженням загальної смертності на 23% (Tan, Wen, Liu, 2008). Підвищення рівня 25(ОН)D до 30-60 нг/мл дозволяє знизити ризик інфаркту міокарду в чоловіків до 30-50%,

а ризик облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок - на 80% (Holick, 2009).

Ендотелій являється головним, регулятором судинного гомеостазу і здійснює вплив на вазоконстрикцію, вазодилатацію, проліферацію гладком'язевих клітин, запалення, тромбоутворення та фібриноліз (Lavie, Dinicolantonio, Milani, 2013). При пошкодженні даного шару судинної стінки виникає ендотеліальна дисфункція, котра має визначальний вплив на розвиток атеросклерозу. Протекторна роль вітаміну Б в зниженні ризику атеросклерозу полягає в наступних ефектах:

- > збільшення кількості ендотеліального оксиду азоту;
- > інгібування агрегації і адгезії тромбоцитів і лейкоцитів;
- > зменшення окисного стресу;
- > вплив на м'язевий тонус судин;
- > зменшення синтезу метаболітів, що проявляють судинозвужуючу дію;
- > інгібування вивільнення прозапальних цитокінів;
- > модулювання імунної відповіді;
- > інгібування проліферації і міграції судинних гладком'язевих клітин (Menezes, Lamb, Lavie et al., 2014).

Вітамін D здійснює вплив на синтез та секрецію кардіоміоцитами передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), серед властивостей якого зазначаються гіпертрофічні і фібротичні ефекти (Wu, Garami, Li et al., 1995). Дефіцит активних форм вітаміну D призводить до експресії ПНУП, що проявляється прогіпертрофічним впливом на процеси ремоделювання міокарду (Levin, Gardner, Sampson et al., 1998). В результаті інгібування секреції прозапальних цитокінів, молекул адгезії і проліферації гладком'язевих клітин судин вітамін D здійснює вплив на розвиток атеросклерозу і процеси кальцифікації артерій (Schurgers, Dissel, Spronk et al., 2001). Регуляцією експресії матричного GLA-протеїну вітамін D знижує синтез прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни), тим самим інгібуючи процеси інгіогенезу (Muller, Naahr, Diamant et al., 1992.)

1.6.2. Вітамін D і захворювання нирок

Як свідчить ряд досліджень навіть незначне зниження функції нирок асоціюється з підвищенням ризику виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ). Поширеність ССЗ серед хворих зі зниженою функціональною здатністю нирок на 64% вище, ніж в осіб зі збереженими функціями (Go, Chertow, Fan et al., 2004). Крім того, встановлено незалежний зворотний зв'язок між зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв./1,73м та збільшенням ризику смерті, розвитком ССЗ і госпіталізацією.

Лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) досі залишається актуальною проблемою. Лікарські препарати з групи інгібіторів 'АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II показали високу ефективність в сповільненні зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Тим не менше, на даний час триває пошук нових шляхів терапевтичного впливу на даний показник (Топчій, Семенових, Щербань, Гальчінська, Савічева, 2020).

Низька концентрація вітаміну D в плазмі крові зустрічається у 32% пацієнтів 2-3 стадії ХХН і у 60% пацієнтів 4-5 стадії. Нестача вітаміну D асоціюється з підвищенням альбумінурії на ранніх стадіях ХХН (Isakova, Gutierrez, Patel et al., 2011). Як показали результати дослідження, прийом 2 мкг парікальцитолу протягом місяця сприяв зниженню альбумінурії незалежно від стану нирок, показників артеріального тиску і рівня паратгормону. Результати інших досліджень свідчать про те, що терапія з використанням вітаміну зменшує вираженість гломерулосклерозу, гіпертрофії клубочків, мезангіальної проліферації та інтерстиціального фіброзу, тим самим сповільнюючи прогресування ХНН (Alborzi, Patel, Peterson et al., 2008). Перераховані вище ефекти вчені пояснюють протизапальною та антифіброзною дією вітаміну D (Tan, Wen, Liu, 2008).

1.6.3. Вітамін D та імунна система

Цікавим являється факт, що у пацієнтів із захворюваннями, котрі

обумовлені дефіцитом вітаміну D, серед супутніх патологій досить часто зустрічаються рецидиви інфекційних захворювань (Hayes, Nashold et al., 2003).

Більше того, наявний високий асоціативний зв'язок між рівнем вітаміну в сироватці та ризиком розвитку інфекційних (гострі респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), хронічних запальних, алергічних (бронхіальна астма), аутоімунних захворювань (псоріаз, цукровий діабет I типу, розсіяний склероз), серцево- судинних (АГ, ХСН) захворювань. Більш детальне вивчення цих зв'язків дозволило встановити, що вітамін D відіграє одну з ключових функцій в регулюванні імунної відповіді організму.

Як відомо, першою лінією клітин, які запускають каскад реакцій у відповідь на інфекцію, являються макрофаги, дендритні клітини і лімфоцити (Zittermann, 2003). Активна форма вітаміну D - $1,25(\text{OH})_2\text{O}_3$ підсилює інгібуючу функцію T- клітин, модулює антигенрозпізнавальні рецептори T-лімфоцитів, забезпечує зниження числа Th1/Th17 CD4+ T-лімфоцитів, збільшує число регуляторних T- лімфоцитів. Наявність достатньої кількості $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ забезпечує зниження синтезу протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α (Kamen, Tangpricha, 2010). Активна форма вітаміну D також сприяє диференціюванню моноцитів у зрілі макрофаги в результаті індукції p21 (Liu, Lee, Cohen et al., 1996). Вітамін D регулює продукування антимікробних пептидів кателіцидину та β -дефензину-2, котрі відіграють важливу роль в процесі вродженої імунної відповіді. За рахунок зниження числа Th1, а також інгібування синтезу ІЛ-12 та інтерферону- γ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ здатний позитивно впливати на перебіг туберкульозу (O'Kelly, Hisatake, Hisatake et al., 2002). Особливий інтерес протизапальні властивості вітаміну D представляють в трансплантології органів та тканин. Результати досліджень свідчать про те, що прийом вітаміну D може бути більш ефективним, ніж застосування циклоспорину в максимальних дозах для запобігання процесів відторгнення трансплантату (Hullett, Cantorna, Redaelli et al., 1998).

1.6.4. Вітамін D та онкологічні захворювання

На даний момент відомо ряд патогенетичних механізмів, через які вітамін D проявляє профілактичний ефект по відношенню до визик розвитку онкологічних захворювань:

- 1) Локальний синтез $1,25(OH)_2D$ в молочній залозі, товстому кишківнику, простаті та в клітинах інших органів регулює активність різних генів, котрі контролюють проліферацію, включаючи p21 і p27, а також гени, які інгібують ангиогенез та індують апоптоз, тим самим регулюючи процеси нормальної клітинної проліферації та диференціації (Liu, Lee, Cohen et al., 1996);
- 2) Проліферація пухлинних клітин пов'язана з гіперекспресією TGF- α та епідермального фактору росту (EGFR). Активація EGFR як наслідок гіперекспресії його генів, підвищеного продукування факторів росту або мутації може призводити до надлишкової стимуляції сигнальних шляхів. Активний вітамін D може інгібувати TGF- α /EGFR-сигнальні шляхи (Cordero, Cozzolino, Lu et al., 2002);
- 3) Активна форма вітаміну D підвищує синтез інгібіторів циклінзалежної кінрази p21 та p27, котра зупиняє клітинний цикл і блокує онкопротеїн c-Myc, що супроводжується сповільненням проліферації (Welsh, 2007);
- 4) Активна форма вітаміну D знижує синтез ануапоптичних білків, в тому числі Bcl2, котрі знижують швидкість проліферації ракових клітин у фазі G0/G1 клітинного циклу (Welsh, 2007);
- 5) Активний вітамін D може індукувати експресію ССААТ/енхансер зв'язуючого білка-бета (C/EBP β , котрий впливає на проліферацію клітин і вихід частини клітин із клітинного циклу (Baldwin, Timchenko, Zahnow, 2004).

Останнім часом появляється все більше даних, котрі свідчать про можливість використання вітаміну в процесі лікування онкологічних захворювань. Крім того, наявні дані, які підтверджують профілактичну роль вітаміну D по відношенню до раку молочної залози, простати, кишківника,

підшлункової залози (Zittermann, 2003). Дослідження продемонстрували, що адекватний вміст вітаміну D в організмі являється важливим фактором в попередженні декількох типів раку і загальної смертності. В загальному, згідно результатів ряду досліджень, оптимальним рівнем вітаміну D для профілактики онкологічних захворювань є концентрація 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) (Garland, Gorham, Mohr [et al., 2009).

РОЗДІЛ 2.

СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ, ДОСЛІДЖЕННЯ НА ЧИСТОТУ, КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ ВІТАМІНІВ АЛІФАТИЧНОГО РЯДУ

До цієї групи відноситься *аскорбінова кислота* (С), що в хімічному відношенні являється у-лактоном 2,3-дегідро-І-гулонової кислоти. Вона міститься в свіжих овочах (капуста, салат, томати, картопля), ягодах, фруктах, голках хвої, плодах шипшини тощо.

До 1912 року не знали, що важке захворювання цинга зумовлене недостатчею вітаміну С в організмі. В 1922 році *Бессонов* виділив із капусти кристалічну речовину, що лікує цингу, а в 1928 році американський біохімік угорського походження *А. Сент-Дьйорді* (лауреат Нобелівської премії з фізіології або медицини за цикл робіт, присвячених біологічному окисненню) виділив із кори наднирників речовину кислотного характеру з різко вираженими відновними властивостями і молекулярною масою, рівною 176. Оскільки ця сполука виявилась ефективною при лікуванні цинги, її назвали аскорбіновою кислотою (від лат. «скорбут» - цинга) (Кучменко, 2012).

До вітамінів аліфатичного ряду також належать похідні складних ефірів АД-диметилгліцину та О-глюконової кислоти - *кальцію пангамат* (вітамін В₅) та А-((3-аланіл)аміду а,у-діокси-(3,(3-диметиламіномасляної (пантоєвої) кислоти - *кальцію пантотенат* (вітамін В₅).

Кислота пангамова вперше була виділена Е.Т. Кербсом із зерен абрикосових кісточок в 1951 році. Назва походить від грецького «*pan*» - всюди і «*gatu*» - насіння, оскільки вона широко представлена в насінні рослин.

Кислота пангамова покращує ліпідний обмін, знижує рівень холестерину в крові. Також приймає участь в окисно-відновних процесах, підвищує засвоєння кисню тканинами, ліквідує гіпоксію, прискорює відновні процеси, збільшує тривалість життя клітин.

Кислота пантотенова отримала свою назву від грецького «*пантотет*»,

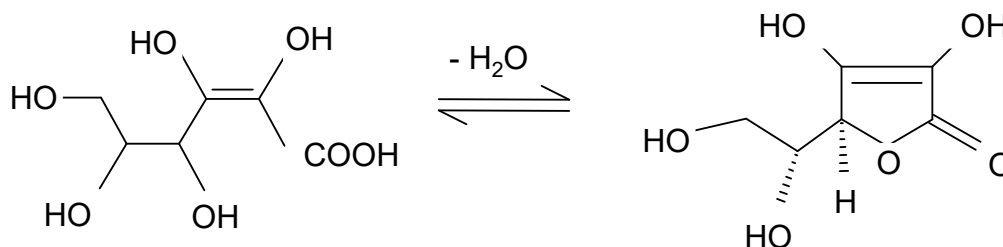
що означає «всюди», завдяки надзвичайно широкому її поширенню. Потрапляючи в організм, пантотенова кислота перетворюється на пантенин, котрий входить до складу коензиму А, який в свою чергу відіграє важливу роль в процесах окиснення та ацетилювання.

Важливою властивістю вітаміну В₅ є його здатність стимулювати вироблення гормонів наднирників - глюкокортикоїдів, що робить його дієвим засобом для лікування таких захворювань, як артрит, алергія та хвороб серця.

2.1. Похідні ненасичених поліокси-у-лактонів

До похідних поліокси-у-лактонів ненасичених карбонових кислот належить *аскорбінова кислота*, яка дуже розповсюджена в природі. Особливо багатий на неї рослинний світ: свіжі овочі, фрукти, глиця та ін. У промисловості аскорбінову кислоту синтезують з D-глюкози (Корнієвський, Россіхін, Сербін, 2019).

При доведенні структури аскорбінової кислоти було встановлено, що вона здатна утворювати тетраметиловий ефір, що свідчить про наявність чотирьох гідроксильних груп в її молекулі. При каталітичному гідруванні аскорбіновою кислотою поглинається еквімолярна кількість водню, що підтверджує наявність одного подвійного зв'язку в її молекулі. Також було встановлено, що молекула аскорбінової кислоти має характер лактонного кільця. Всі ці дані призвели до висновку, що за своєю структурою вона являється у-лактоном 2,3-дегідро-L-гулонової кислоти:

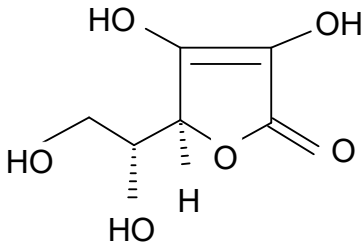


2,3-Дегідро-L-гулонова кислота

Аскорбінова кислота

В 1933 році здійснено синтез аскорбінової кислоти, який підтвердив її структуру. В промисловості її синтезують з D-глюкози, яка у великих кількостях отримується при розщепленні крохмалю сульфатною кислотою.

2.1.1. Кислота аскорбінова (*Ascdum astorbicum*)



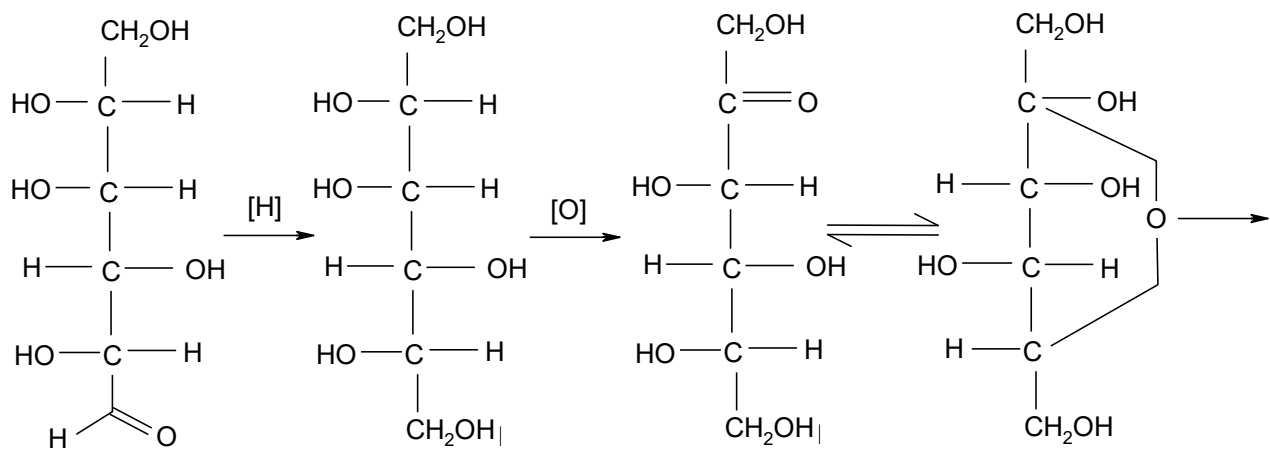
у-Лактон 2,3-дегідро-L-гулонової кислоти

Властивості. Білий кристалічний порошок без запаху, кислий на смак. Легкорозчинний у воді, розчинний у спирті, практично нерозчинний в ефірі, бензолі, хлороформі. Т.пл. = 190-193°C (з розкладом).

За рахунок наявності в молекулі подвійного зв'язку можливе існування геометричних *цис*- та *транс*-ізомерів аскорбінової кислоти, проте відомим є тільки один з них - *цис*-ізомер. Два асиметричних атоми Карбону (C-5 та C-6) обумовлюють існування чотирьох оптичних ізомерів. Всі вони отримані синтетично, однак тільки L-ізомер є фізіологічно активним.

Кислоту аскорбінову можна виділити із рослинної сировини, зокрема із плодів шипшини. Спочатку отримують водні екстракти, котрі згущують до сиропів під вакуумом, осаджують супутні речовини спиртом та ефіром, а залишок очищують хроматографічним методом і перекристалізують.

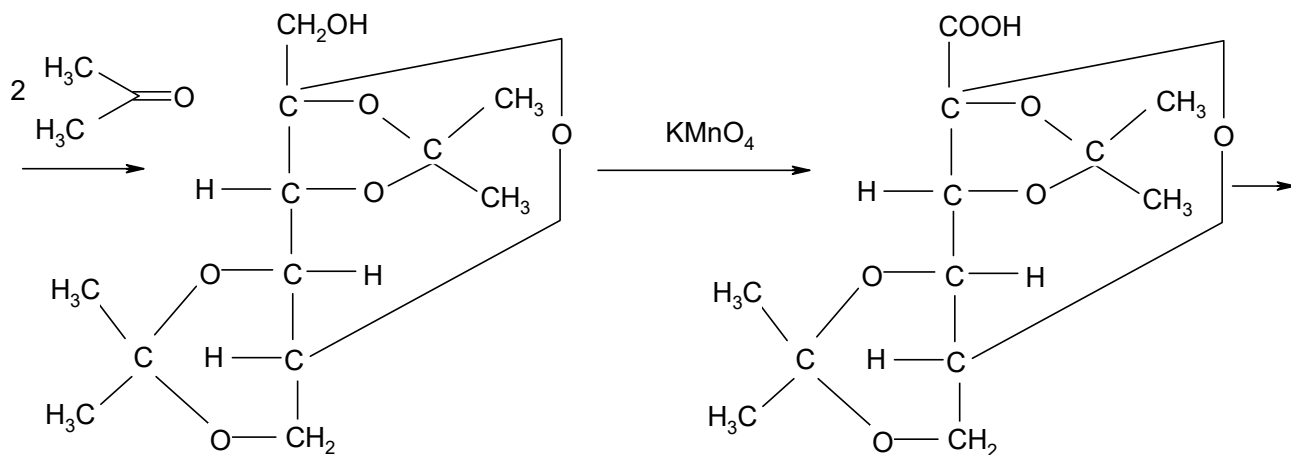
Промисловий спосіб одержання аскорбінової кислоти оснований на синтезі із D-глюкози, котру відновлюють в D-сорбіт каталітичним гідруванням. Важливим етапом синтезу являється процес глибинного бактеріохімічного окиснення (бродиння) за участю *Acetobacter suboxydans* D-сорбіту до L-сорбози. Останню, щоб не допустити окиснення чотирьох гідроксилів, піддають ацетонуванню і отриманий діацетон-L-сорбозу окиснюють до діацетон-кетогулонової кислоти. Після цього проводять послідовно омилення та лактонізацію 2-кетогулонової кислоти до аскорбінової:



D-глюкоза

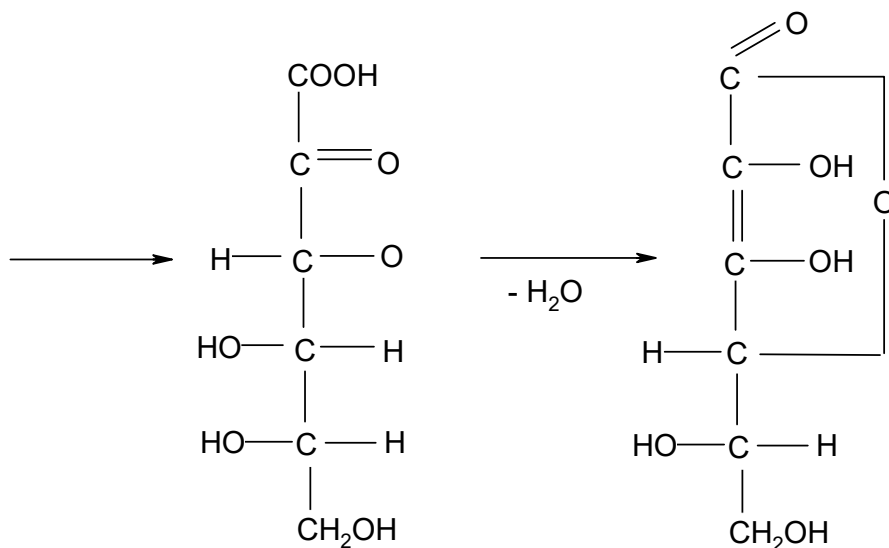
D-сорбіт

L-сорбоза



діацетон-L-сорбоза

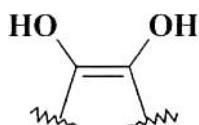
діацетонкетогулонова кислота



2-кетон-L-гулонова кислота

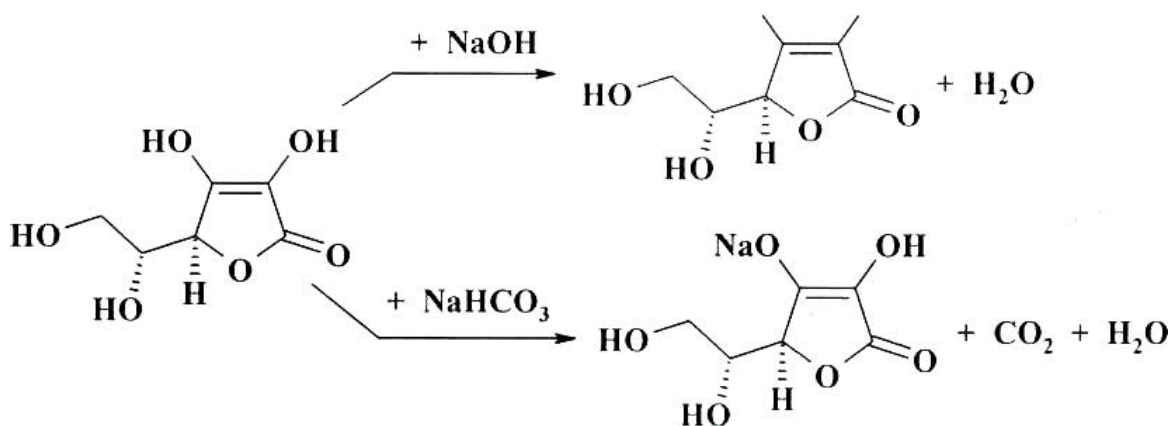
аскорбінова кислота

Розчин кислоти аскорбінової в буферному розчині (рН = 7) характерний максимумом поглинання при довжині хвилі 265 нм.



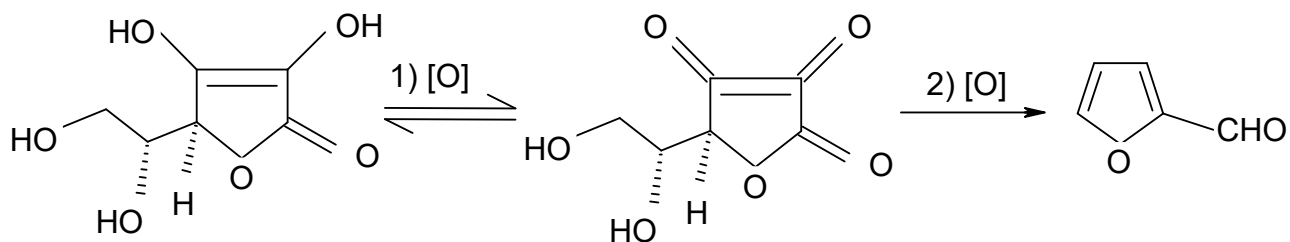
Характерною частиною молекули аскорбінової кислоти, що обумовлює її хімічні властивості та фізіологічну активність, є ендіольне угруповання. За рахунок ендіольного угруповання вона проявляє одночасно відновні і кислотні властивості.

При взаємодії з розчинами лугів або натрію гідрокарбонатом аскорбінова кислота поводить себе як однооснова. Її кислотний характер обумовлений рухливістю атому Гідрогену гідроксильної групи в положенні 3, за рахунок якого вона утворює солі:



В кристалічній формі аскорбінова кислота є стійкою, проте у водних розчинах вона швидко окиснюється і втрачає свою біологічну активність, особливо в присутності повітря, слідів металів (наслідок каталізу), в лужному або кислому середовищі. Першою ознакою руйнування аскорбінової кислоти являється поява жовтого відтінку. Здатність до окиснення аскорбінової кислоти обумовлене рухливістю атомів Гідрогену фенольних гідроксилів і може проходити в дві стадії:

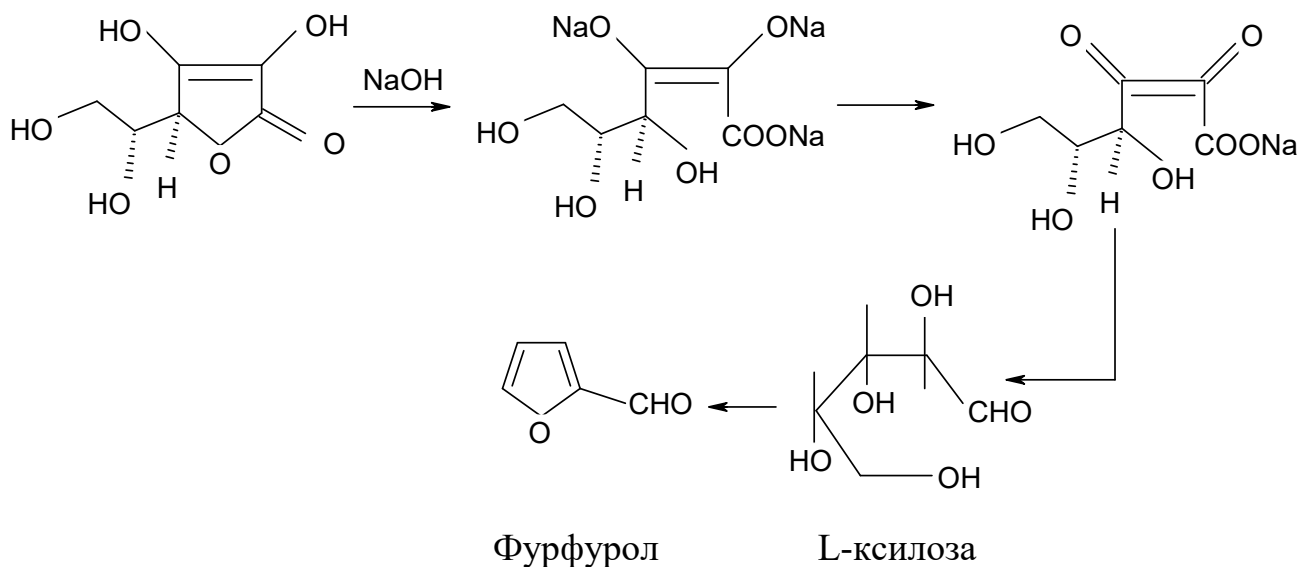
- 1) оборотний процес, при якому аскорбінова кислота окиснюється до дегідроаскорбінової (кетонна форма), яка в свою чергу здатна знову відновлюватись до аскорбінової;
- 2) необоротний процес окиснення, який характерний подальшим розкладом дегідроаскорбінової кислоти і призводить до утворення фурфуролу та втрати фізіологічної активності:



Оборотній процес окиснення аскорбінової кислоти являється важливою властивістю, що обумовлює прояв її фізіологічної дії за рахунок окисно-відновних властивостей. В даному випадку аскорбінова кислота може бути донором двох атомів Гідрогену, окиснюючись в кетоформу, яка в свою чергу може приєднувати два атоми Гідрогену. Внаслідок оборотності цих процесів аскорбінова кислота може служити переносником водню в ферментативних системах і брати участь в окисно-відновних процесах організму.

Враховуючи дану важливу фізіологічну роль аскорбінової кислоти на 1-й стадії окиснення, з метою попередження подальшого процесу, що супроводжується незворотнім розкладом, при виготовленні розчинів аскорбінової кислоти для ін'єкцій до них додають різні стабілізатори, зокрема натрію гідросульфід, також при цьому забезпечують необхідні умови зберігання цих розчинів (відсутність впливу світла, контакт з металами, особливо солями заліза). Оскільки аскорбінова кислота являється лактоном, варто враховувати, що під дією сильних лугів лактонне кільце гідролізує, що в кінцевому

результаті призводить до утворення фурфуролу:

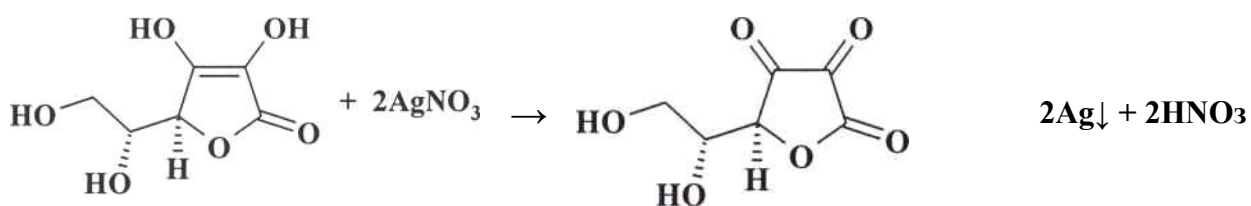


Для підтвердження ідентичності аскорбінової кислоти визначають її температуру плавлення та питоме оптичне обертання, а також використовують її здатність до окисно-відновних перетворень.

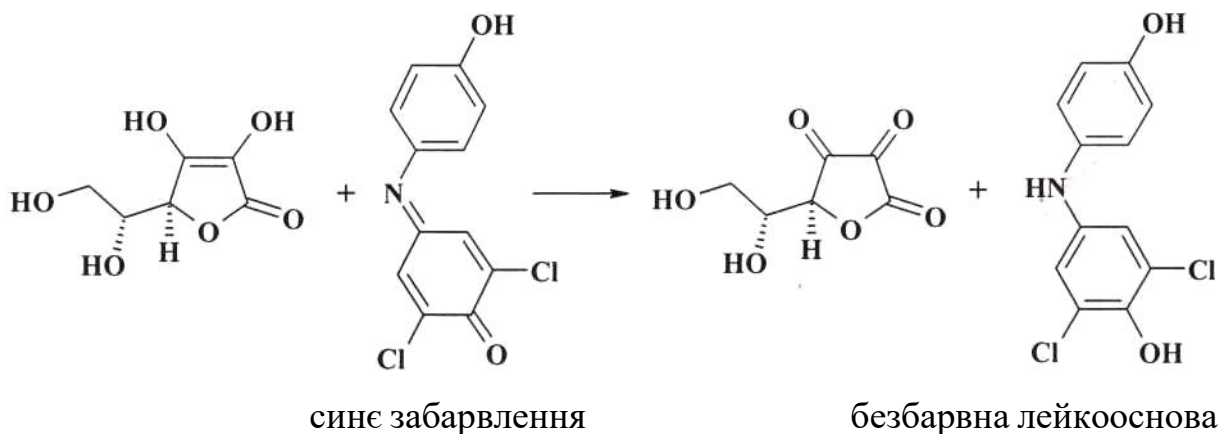
Реакції ідентифікації:

1) Питоме оптичне обертання 2% водного розчину має бути від +22 до +24°.

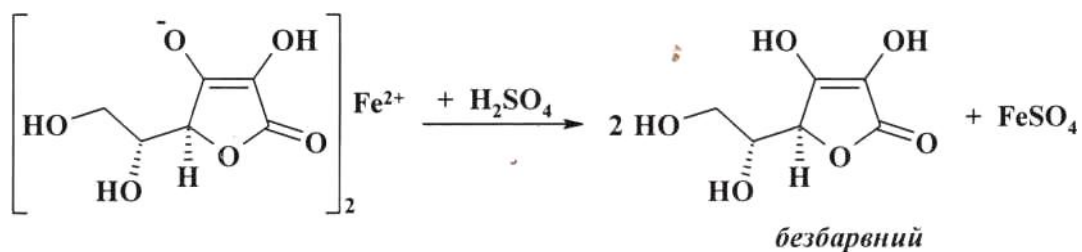
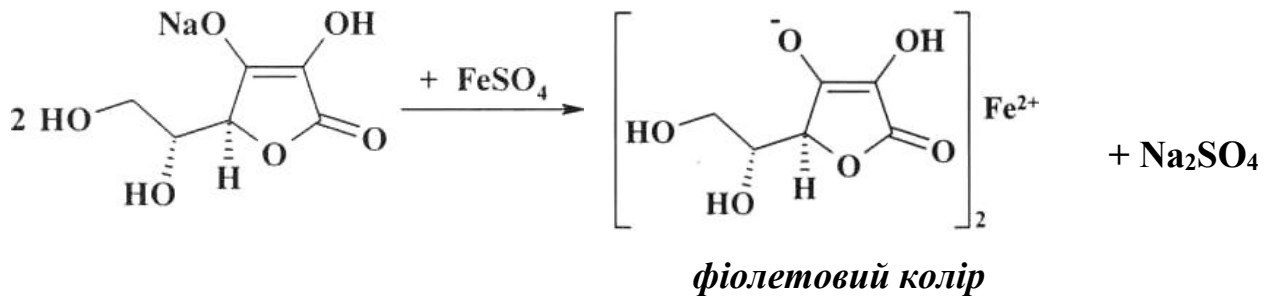
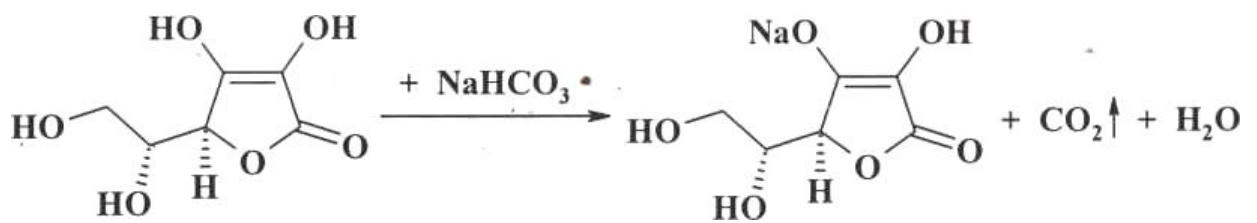
2) При дії на аскорбінову кислоту 'розчину срібла нітрату відбувається відновлення до металічного срібла, яке випадає у вигляді темного осаду:



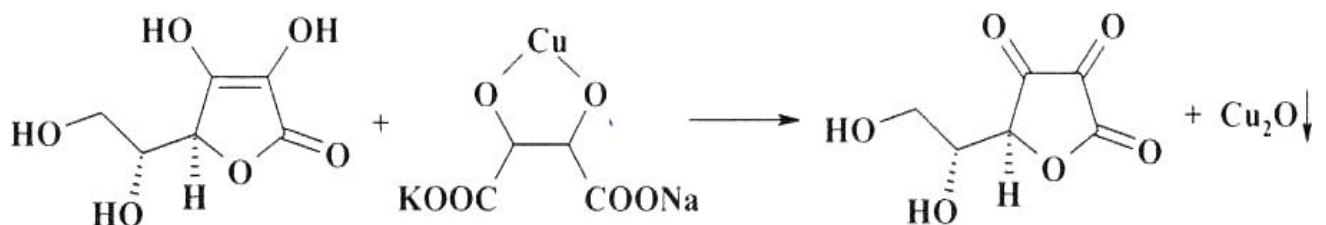
3) При додаванні до розчину аскорбінової кислоти по 1 краплі розчину 2,6-дихлорфеноліндофенолу синє забарвлення останнього зникає в зв'язку з перетворенням в безбарвну лейкооснову:



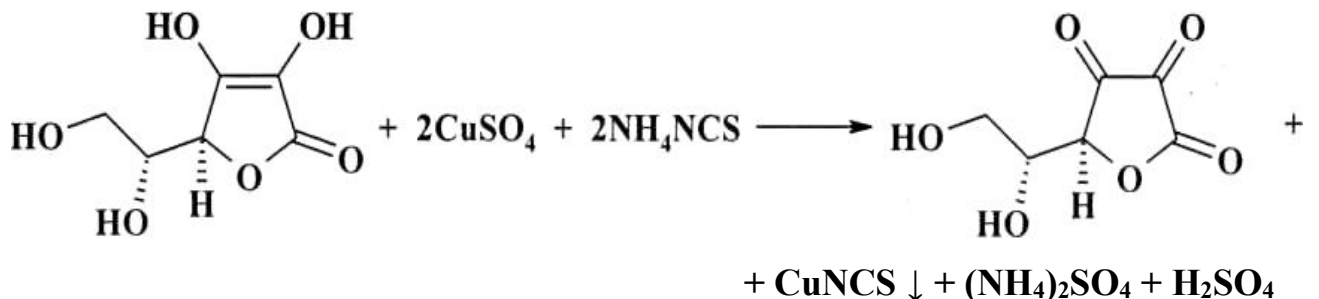
4) Після додавання натрію гідрокарбонату у водному розчині відбувається утворення іонізованої форми аскорбінової кислоти; після додавання до отриманої натрієвої солі розчину феруму (II) сульфату виникає темно-фіолетове забарвлення, обумовлене утворенням аскорбінату феруму, яке зникає після додавання сульфатної кислоти:



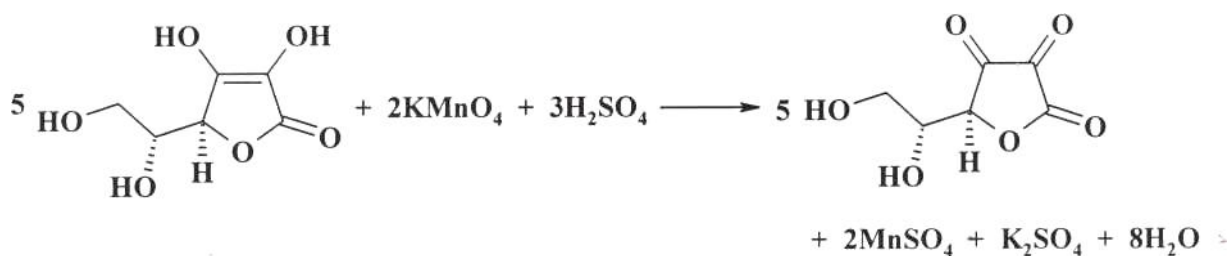
5) При взаємодії аскорбінової кислоти з реактивом Фелінга відбувається відновлення Cu^{2+} до купруму (I) оксиду оранжево-червоного кольору:



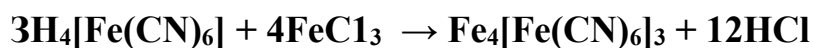
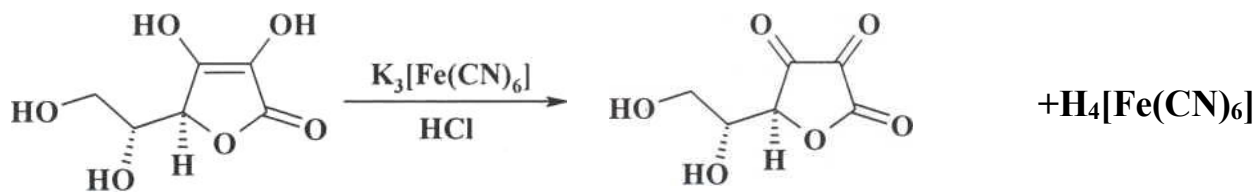
6) При додаванні до розчину аскорбінової кислоти розчину купруму (II) сульфату та амонію тіоціанату відбувається відновлення Cu^{2+} до Cu^+ при цьому випадає білий осад купруму (I) тіоціанату:



7) В результаті реакції з розчином калію перманганату відбувається знебарвлення розчину внаслідок відновлення іону MnO_4^- до Mn^{2+} :

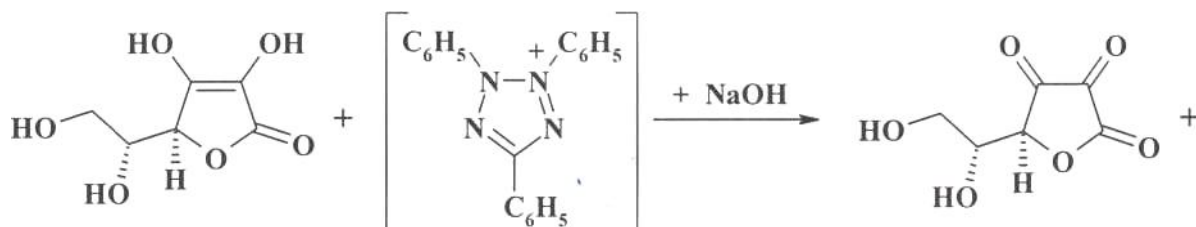


8) При взаємодії аскорбінової кислоти з калію феріціанідом в присутності розведеної хлоридної кислоти та наступним додаванням розчину заліза (III) хлориду утворюється берлінська блакить:

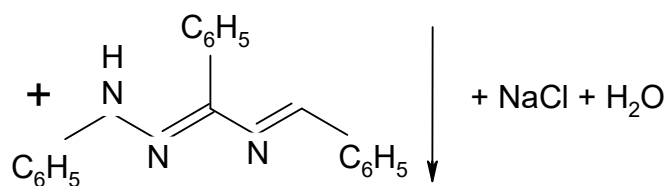


синій колір

9) Кислота аскорбінова, подібно до цукрів, дає позитивну реакцію з 0,5%-им розчином трифенілтіазолію хлориду при нагріванні в присутності натрію гідроксиду; в результаті утворюється червоний осад



трифенілформагану:



трифенілформаган

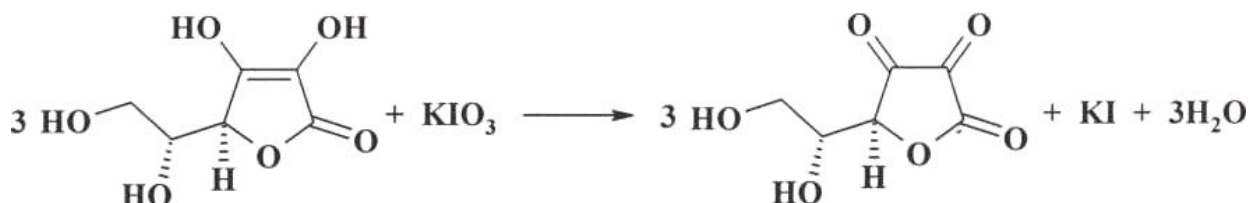
червоний осад

Крім того, аскорбінова кислота знебарвлює метиленовий синій та йод, відновлює NO_3^- до NO_2^- , AsO_4^{3-} до AsO_3^{3-} , селену (IV) оксид до металічного селену червоного кольору, нітритну кислоту до NO , фосфорномолібденову кислоту утворює забарвлений в синій колір продукт також за рахунок відновних властивостей.

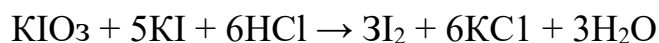
Супровідні домішки. При випробуванні на чистоту визначають питоме оптичне обертання і специфічну домішку — шавлеву кислоту за реакцією з розчином кальцію хлориду у порівнянні з еталоном.

Кількісне визначення:

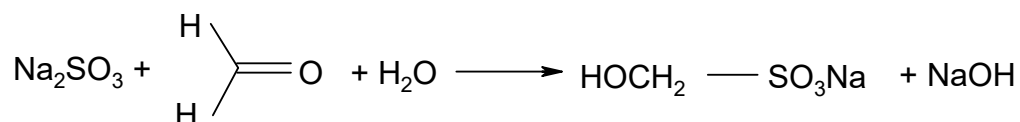
I. Йодатометрія, пряме титрування в кислому середовищі в присутності калію йодиду, титрант - 0,1 М розчин калію йодату, індикатор - крохмаль, $E = 1/2$ М.м.:



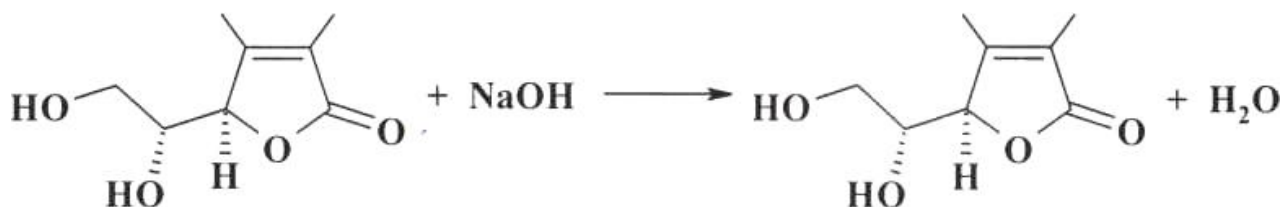
У момент встановлення точки еквівалентності надлишкова крапля титранту спричинює синє забарвлення розчину:



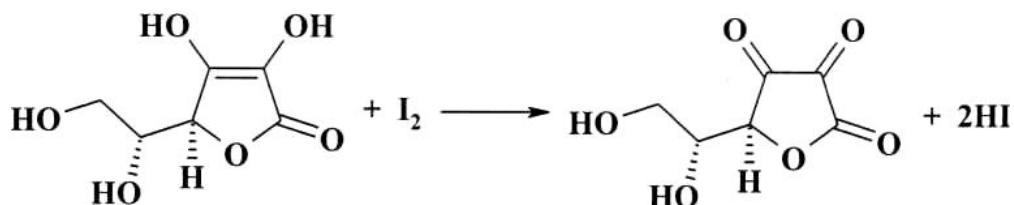
При йодатометричному методі кількісного визначення кислоти аскорбінової в ін'єкційних розчинах варто враховувати наявність стабілізаторів, котрі будуть реагувати з титрантом - KIO₃. Тому перед початком титрування до розчину додають розчин формальдегіду, який зв'язує антиоксиданти:



II. Алкаліметрія, пряме титрування, індикатор - фенолфталеїн, $E =$ М.м.:



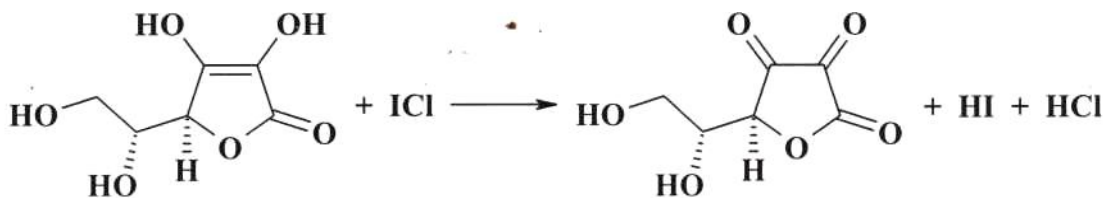
III. Йодометрія, пряме титрування без індикатора, титрування проводять до стійкого жовтого забарвлення, $E = 1/2$ М.м.



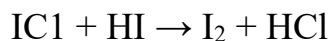
IV. Титрування розчином натрію 2,6-дихлорфеноліндофеноляту, $E = 1/2\text{М.м.}$

Метод використовують для визначення вмісту аскорбінової кислоти в рослинній сировині.

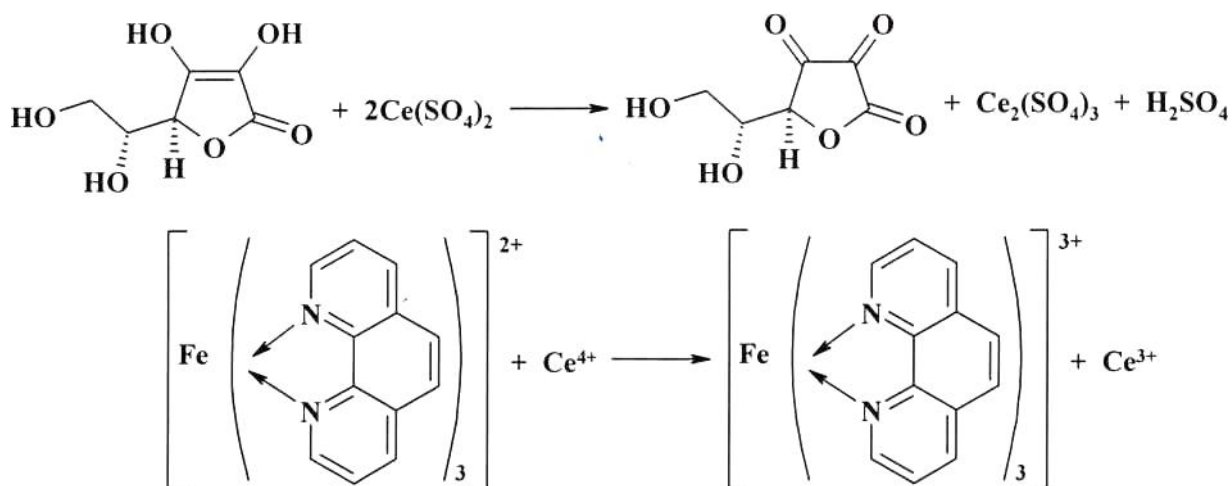
V. Йодохлорометрія, титрант - 0,1 М розчин йодомонохлориду, індикатор - крохмаль, $E = 1/2 \text{ М.м.}$ Додавання йодиду не потребується, оскільки він утворюється при взаємодії аскорбінової кислоти з титрантом:



В точці еквівалентності виділяється йод, який забарвлює крохмаль у синій колір:



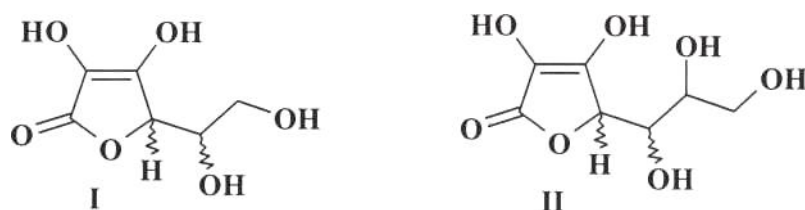
VI. Цериметричний метод, котрий також оснований на процесі окиснення аскорбінової кислоти в кислому середовищі. Титрант - 0,1 М розчин церію (IV) сульфату, який відновлюється до іону Ce^{3+} . Індикатор - комплекс феруму (II) з орото-фенантроліном (фероїн) інтенсивно-червоного кольору, який в точці еквівалентності окиснюється надлишком титранту до феруму (III) і в результаті відбувається поява блакитного забарвлення комплексу:



Для кількісного визначення кислоти аскорбінової широко застосовують фото колориметричні методи, основані на кольорових реакціях препарату з 2,6-дихлорфеноліндофенолом, фосфорномолібденовою кислотою та іншими.

Антивітамін аскорбінової кислоти. Навіть незначні зміни в структурі аскорбінової кислоти призводять до зменшення або втрати вітамінної активності. На даний час відомо більше десяти ізомерів та структурних аналогів вітаміну С, які являються його антагоністами. Зокрема, значно знижує або повністю позбавляє фізіологічної активності збільшення кількості атомів Карбону в молекулі аскорбінової кислоти.

Серед відомих антивітамінів найбільш сильними є D-аскорбінова кислота (I), а також D-глюкоаскорбінова кислота (II), котра має на один атом Карбону більше, ніж в молекулі аскорбінової кислоти:



Застосування. У профілактичних та лікувальних цілях при скорбуті (цинзі), кровотечах різної етіології, інфекційних захворюваннях та інтоксикаціях, захворюваннях печінки та нирок. Призначають всередину по 0,05-0,1 г 3-5 разів на день. Внутрішньом'язево або внутрішньовенно вводять по 1-3 мл 5%-ого розчину натрію аскорбінату.

Кислоту аскорбінову часто застосовують в комбінації з глюкозою,

рутином (аскорутин), а також в складі полівітамінних препаратів.

Випускають у формі порошків, таблеток по 0,05г, драже по 0,025г, а також у вигляді 5%-их ін'єкційних розчинів в ампулах по 1 і 5 мл.

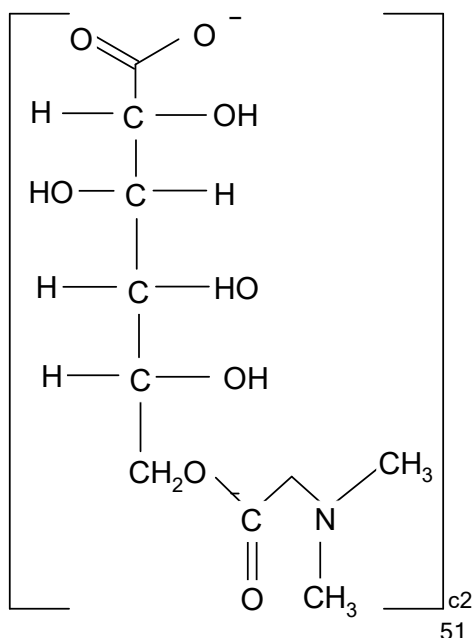
Зберігання. У тарі із темного скла, добре закупореній в захищеному від дії світла та кисню повітря місці. Попри достатню стабільність в кристалічній формі (при відсутності вологи), в розчинах аскорбінова кислота швидко окиснюється. Враховуючи її нестійкість у водних розчинах, ін'єкційні розчини готують на воді, насиченій CO₂, з додаванням стабілізаторів-антиоксидантів (Na₂SO₃, Na₂S₂O₅). В розчини для ін'єкцій також додають натрію гідрокарбонат, оскільки препарат має кислу реакцію середовища, що подразнює тканини.

2.2. Похідні естерів та амідів карбонових кислот аліфатичного ряду

До вітамінів аліфатичного ряду, похідних ефірів глюконової кислоти, належить *пангамова кислота* (вітамін B₁₅). Вона входить до крові, рисових висівок, печінки, дріжджів. Застосовують у медицині її кальцієву сіль. До вітамінів аліфатичного ряду, похідних β-амінокислот, належить *пантотенова кислота*. Багаті на неї дріжджі, печінка та яєчний жовток. За хімічною будовою пантотенова кислот - це амід, утворений β-аланіном та α,γ-діокси-β,β-диметиламіномасляною (пантоєвою) кислотою.

У медицині її застосовують у вигляді кальцієвої солі.

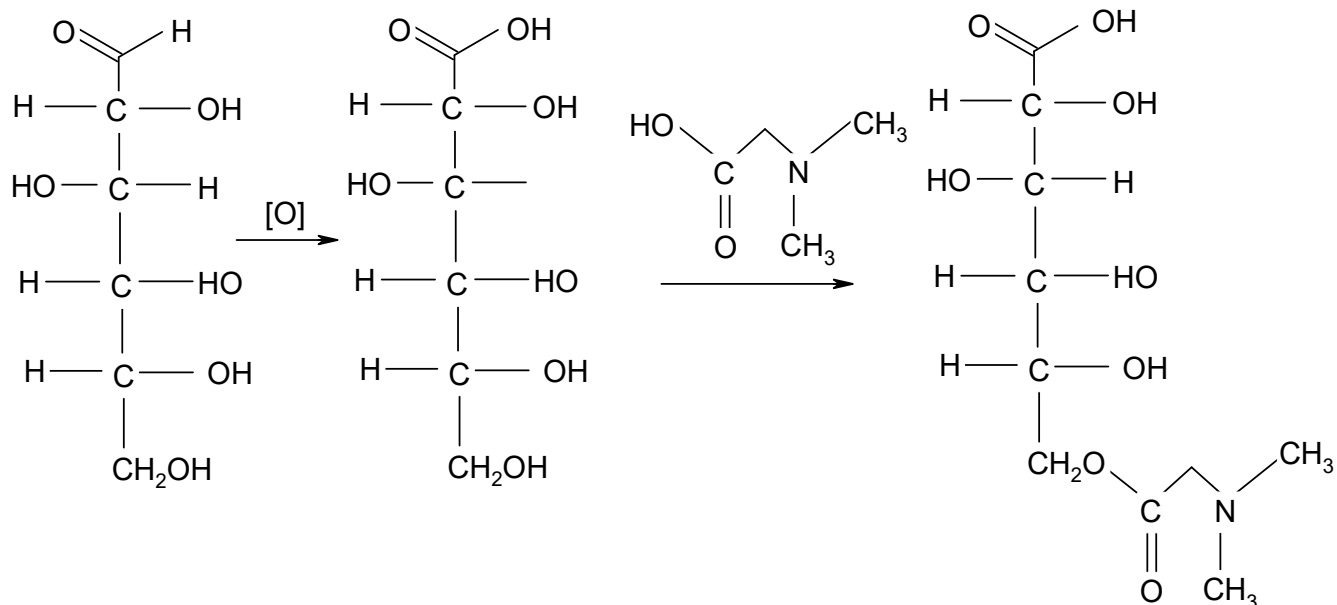
2.2.1. Кальцію пангамат (*Calcii pangamas*)



Білий, кристалічний порошок, іноді з жовтуватим відтінком і характерним запахом. Гігроскопічний, Ca²⁺ · H₂O легко розчинний у воді і практично нерозчинний в органічних розчинниках.

Кальцію пангамат є кальцієвою сіллю пангамової

кислоти, яка в хімічному відношенні є складним ефіром N, N-диметилгліцину та D-глюконової кислоти. Кислоту пангамову отримують синтетично шляхом окиснення глюкози до D-глюконової кислоти та наступною її взаємодією з диметилгліцином:



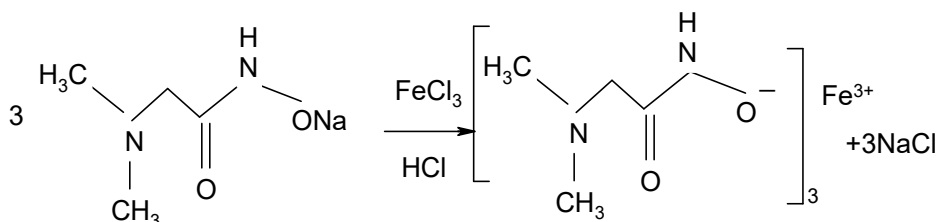
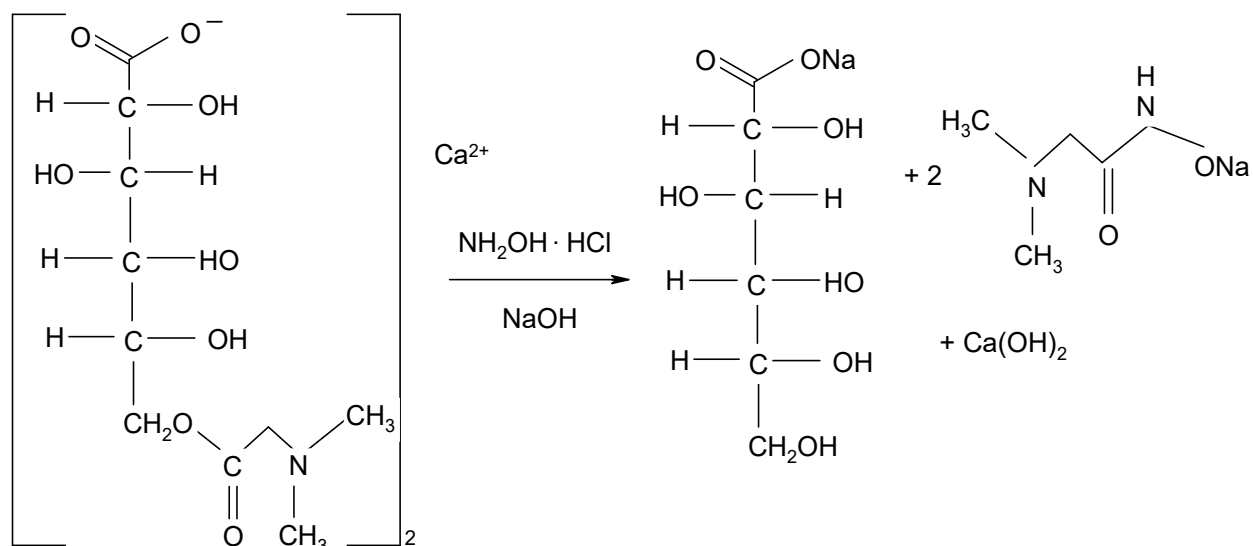
D- Глюкоза

D-глюконова кислота

Пангамова кислота

Реакції ідентифікації:

- 1) Наявність характерних максимумів поглинання в ІЧ-спектрі препарату.
- 2) Субстанція дає позитивні реакції на іони кальцію.
- 3) Залишок глюконової кислоти підтверджують за утворенням світло-зеленого забарвлення в реакції з солями феруму (III).
- 4) При нагріванні розчину кальцію пангамату з гідроксидом натрію відчувається запах амінів.
- 5) Реакція утворення забарвленого феруму гідроксамату (наявність складноефірної групи):



червоно-буре забарвлення

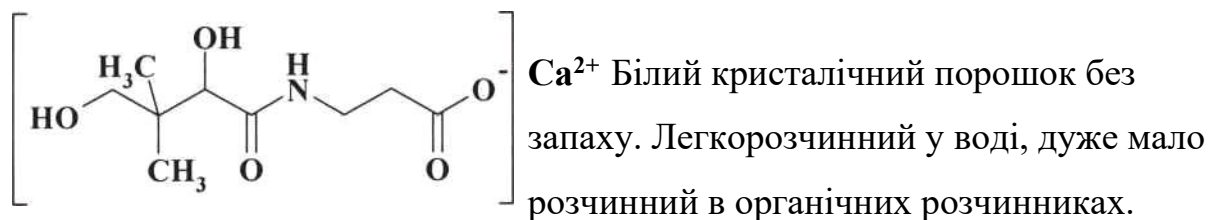
Кількісне визначення. Враховуючи, що субстанція, окрім кальцію пангамату, містить 25% кальцію глюконату та 6% кальцію хлориду, кількісно визначають вміст: (Бузуглий, Георгіянц і ін., 2017):

1. Нітрогену - методом ацидиметрії в неводному середовищі (3,6-4,2%);
2. Кальцію - методом комплексонометрії (5,8-7,4%);
3. Хлоридів - методом Фольгарда (не більше 2,2%);
4. Суму карбоксильних груп методом іонообмінної хроматографії (11,0-15,0%).

Застосування. Кальцію пангамат позитивно впливає на обмін речовин - поліпшує ліпідний обмін, підвищує засвоєння кисню клітинами. Його застосовують при різноманітних формах атеросклерозу, цирозу печінки, алкоголізмі та інших захворюваннях.

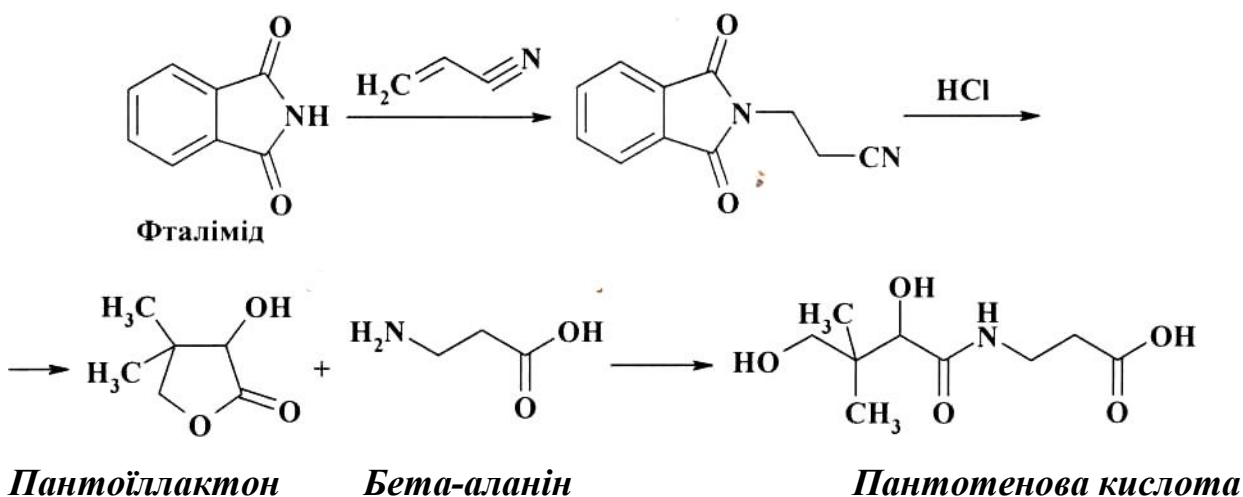
Зберігання. У сухому місці в добре закупорених склянках.

2.2.2. Кальцію пантотенат (*Caicii pantothenas*)



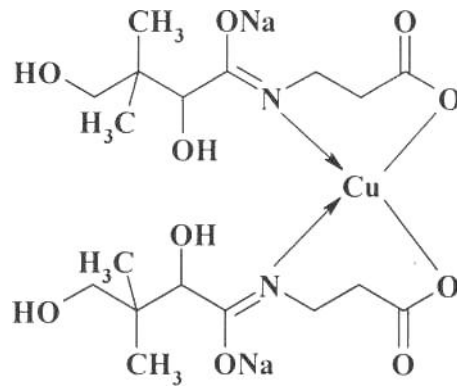
Кальцієва сіль D-(+)- α , γ -діокси- β , β -диметилбутирил-N-амід- β' -амінопропіонової кислоти

Отримують взаємодією кальцію гідроксиду з пантотеновою кислотою, яку в свою чергу синтезують шляхом алкілювання фталіміду акрилонітрилом з наступною рециклізацією отриманого продукту з утворенням пантоїллактону та β -аланіну. Останні в результаті конденсації утворюють пантотенову кислоту:

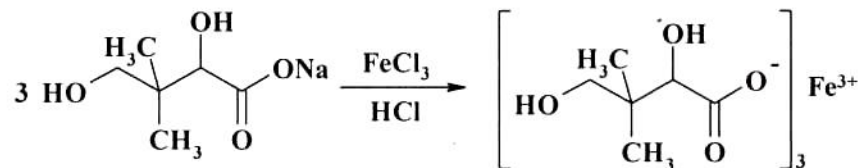
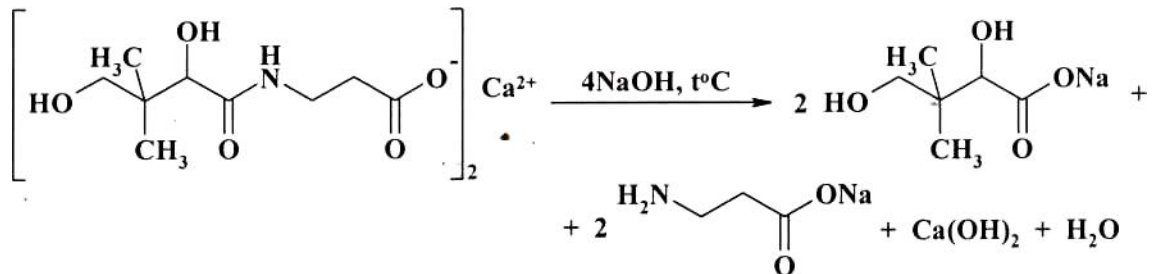


Реакції ідентифікації:

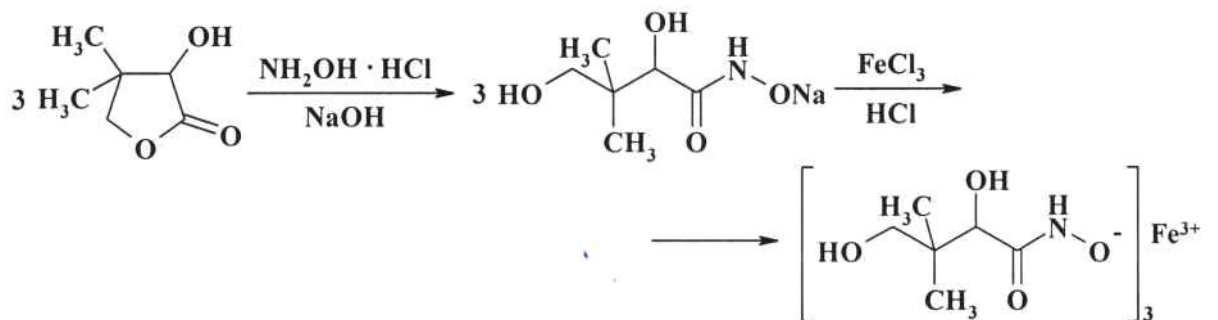
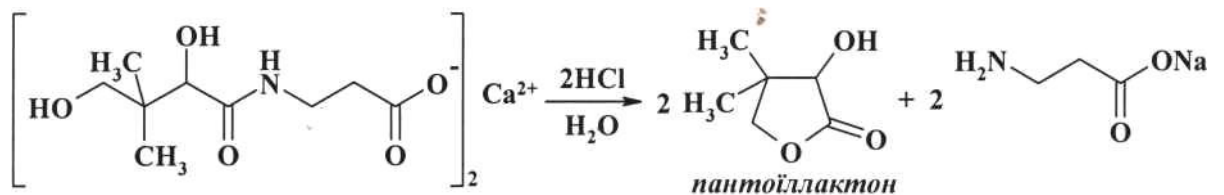
- 1) Питоме обертання 5% водного розчину має становити від +25 до +28°.
- 2) Субстанція дає позитивні реакції на іони Ca^{2+} .
- 3) Із розчином купруму (II) сульфату в лужному середовищі кальцію пантотенат утворює комплекс синього кольору (*залишок β -аланіну*):



4) Залишок α,γ -діокси- β,β -диметилбутанової кислоти визначають після лужного гідролізу. Субстанцію кип'яють з розчином натрію гідроксиду, після охолодження підкислюють хлоридною кислотою і додають розчин феруму (III) хлориду - утворюється жовте забарвлення:



5) Реакція утворення забарвленого феруму (III) гідроксамату:



Специфічна домішка. Пантоїллактон визначають спектрофотометрично у видимому світлі за реакцією утворення феруму гідроксамату.

Кількісне визначення. Вміст катіонів Са (8,2-8,6%) визначають методом комплексонометрії, вміст нітрогену (5,7-6,0%) - за методом К'ельдаля.

Застосування. Для лікування невралгії, екземи, алергії, поліневриту та інших захворювань, пов'язаних з порушенням обмінних процесів, а також при запальних процесах.

Зберігання. У сухому місці при кімнатній температурі.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ, МЕТОДИ ЯКІСНОГО ТА КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ І ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ВІТАМІНІВ АЛІЦИКЛІЧНОГО ТА АРОМАТИЧНОГО РЯДІВ

До вітамінів аліциклічного ряду належать *ретиноли* (вітаміни групи А) та *кальцифероли* (вітаміни групи D). В основі молекули ретинолу лежить триметилциклогексеновий цикл, зв'язаний з тетраенольним спряженим ланцюгом, який закінчується гідроксильною або альдегідною групою (Різак, 2022; Кучменко, 2012; Петров та ін., 2013).

У 1909 році з печінки риб отримано ретинол, а через 20 років, у 1928 році Ейлер встановив, що в деяких рослинах існують речовини, які є попередниками вітамінів, тому що мають провітамінну активність. Провітамінами вітаміну А є α -, β - та у-каротини.

До вітамінів групи D, які називають кальциферолами, або антирахітичними, належать похідні циклогексанолетиленгідриндану.

Дотепер відкрито ряд вітамінів групи D: D₁ - D₇, схожих за фізико-хімічними властивостями, хімічною структурою і фармакологічною дією. Практичне використання мають вітамін D₂ (*ергокальциферол*) і вітамін D₃ (*холекальциферол*). Містяться вітаміни D₂ і D₃ у я коров'ячому маслі, молоці, яєчному жовтку. Значна їх кількість супроводжує ретинол у печінці і жировій тканині риб і морських тварин.

З вітамінів аліциклічного ряду в медичній практиці застосовують ретинолу ацетат і ергокальциферол.

До вітамінів ароматичного ряду належать похідні 2-метил-1,4-нафтохінону (вітаміни групи К). Вони мають антигеморагічну дію і беруть участь в утворенні протромбіну.

У медицині як засіб для підвищення згортання крові при кровотечах різного походження використовують вікасол - синтетичний аналог вітамінів групи К.

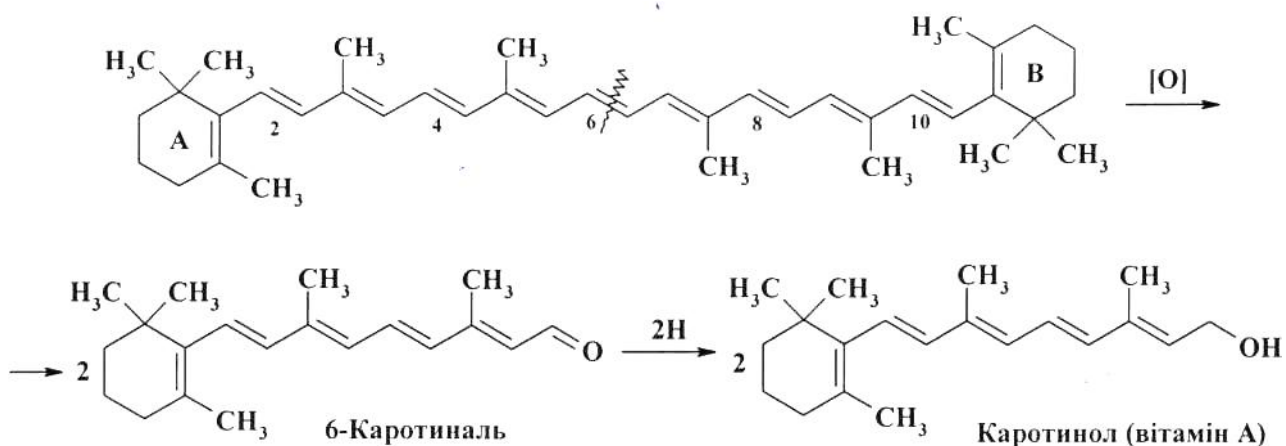
3.1. Циклогексенілізопреноїдні вітаміни (ретиноли)

Протягом багатьох років вважали, що А-вітамінною активністю володіють лише речовини, що містяться в продуктах тваринного походження, в основному, в морських і прісноводних рибах, особливо в печінці тріски. Із цих природних джерел тривалий час і отримували вітамін А (Різак, 2022; Кучменко, 2012; Петров та ін., 2013).

Пізніше було встановлено, що дією вітаміну А володіють також окремі сполуки рослинного походження, наприклад, каротини, виділені із коренеплодів моркви, ріпи. Потрапляючи в організм, каротини від впливом ферментів перетворюються у вітамін А, відповідно, вони являються його провітамінами.

На даний час відповідно до прийнятої міжнародної номенклатури цю групу вітамінів називають каротиноїдами. До неї належать каротини і вітаміни групи А (ретиноли). Ретиноли містять триметилциклогексеновий цикл, з'єднаний із тетраєновим спряженим ланцюгом, котрий має спиртову або гідроксильну групу.

Із трьох основних природних каротиноїдів (α -, (3- та γ -) β -ізомер володіє найбільшою фізіологічною активністю, оскільки при окислювальному розкладі в організмі може утворювати 2 молекули вітаміну А, в той час як два інша каротиноїди - тільки 1 молекулу. Схема розщеплення (3-каротиноїду може бути представлена наступним чином:

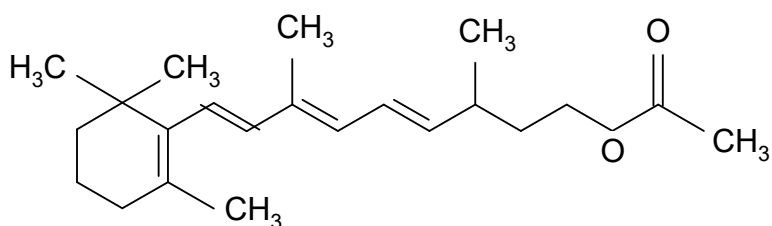


Як видно зі структурної формули β -каротиноїду, в його молекулі наявні

два р-іононових цикли (А та В), такий самий цикл містить молекула вітаміну А. Вуглецевий ланцюг β-каротиноїду складається з 22 атомів Карбону, 4 з яких у вигляді відгалужених метильних груп. Система спряжених подвійних зв'язків у вуглецевому ланцюгу молекули β-каротиноїду обумовлює його здатність до різних хімічних перетворень - гідрування, окиснення.

Залежно від природи окисника розрив ланцюга каротиноїду може проходити по одному із подвійних зв'язків з утворенням альдегіду і (каротиналю), при цьому вуглецевий полієновий ланцюг отриманого альдегіду може мати різну довжину, залежності від того, по якому подвійному зв'язку відбувся розрив. При відновленні каротиналів утворюються відповідні спирти - каротиноли. Якщо окиснення каротиноїду відбулось по 6 подвійному зв'язку молекули, то в результаті утворюється 6-каротиналь, який при відновленні утворює каротинол, який власне і є вітаміном А.

3.1.1. Ретинолу ацетат (*Retinoli acetat*)



транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-іл-6)-нонатетраен-7,9,11,13-олу-15-ацетат

Властивості. Білі або блідо- жовті кристали зі слабким запахом, надзвичайно не стійкі під дією кисню повітря і світла (Різак, 2022; Кучменко, 2012; Петров та ін., 2013).

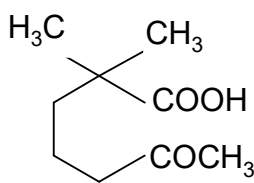
За хімічною структурою ретинол являється ненасиченим первинним спиртом, котрий може окислюватись до альдегіду (каротиналю) або утворювати складні ефіри з кислотами. В структурі ретинолу (вітаміну А, аксерофтолу) наявний фрагмент р-іонону.

Структуру ретинолу підтверджено синтезом, в результаті якого отримано шість його ізомерів. Одержання ретинолу в промислових цілях

здійснюють шляхом послідовного нарощування вуглеводневого ланцюга за допомогою простих сполук (ацетилен, ацетон, дикетен та ін.). Більш ефективним є біотехнологічний метод отримання із (3-каротину з використанням ферменту каротиндегідрогенази.

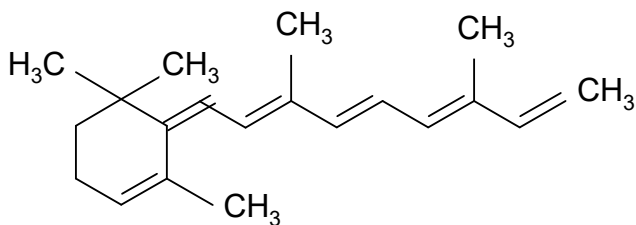
Для добування вітаміну А свіжу або свіжоморожену печінку риби подрібнюють та гідролізують 15%-им розчином калію гідроксиду в атмосфері інертного газу при температурі 60-70°C протягом 1 год. В результаті гідролізу відбувається руйнування комплексу ретинолу з білками і його екстрагують ефіром, в який також переходять стерини та деякі інші речовини, що не омилюються. Отриманий екстракт розділяють хроматографічним методом, а ретинол екстрагують дихлоретаном. Потім розчинник відганяють, а ретинол очищують шляхом перекристалізації.

Ретинол - жовта рідина, нерозчинна у воді, розчинна в спирті та жирах. Переганяється в глибокому вакуумі при 137-138°C (5-10 мм. рт. ст., без розкладання). Стійкий до дії лугів, проте легко оксидується киснем повітря, особливо при підвищеній температурі і на світлі, з утворенням геронової кислоти та β-іону з сильним запахом фіалок.



Геронова кислота

Мінеральні кислоти дуже легко (при наявності повітря) руйнують ретинол з утворенням майже неактивного ангідроаксерофтолу А:



Вітамін А має в своїй молекулі 5 кон'югованих подвійних зв'язків, він може існувати в 16 стереоізомерних

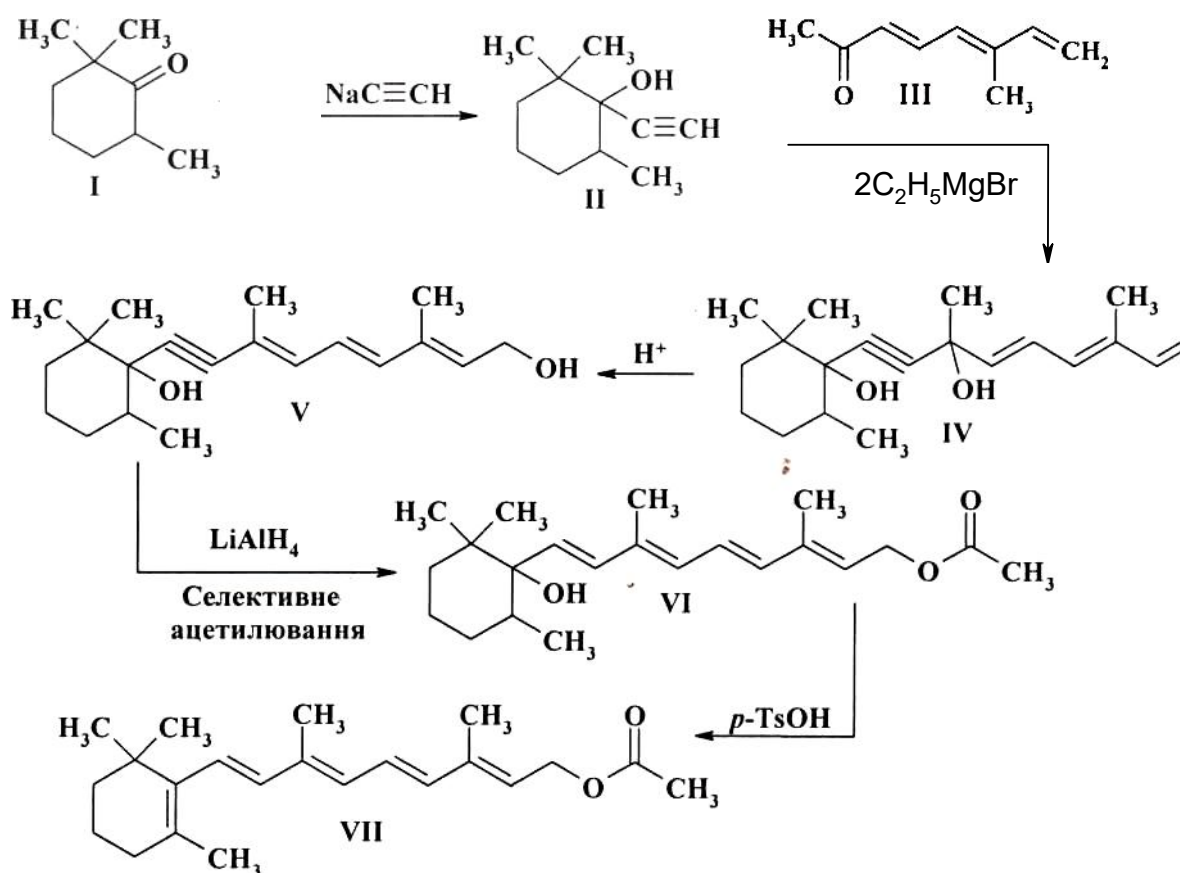
(*цис* - та *транс*-) формах. Природний ретинол є повністю *транс*-ізомером.

Відомі також ізомери, котрі володіють А-вітамінною активністю.

Ефіри ретинолу володіють більшою стійкістю порівняно з ним самим. Із всіх ефірів ретинолу найбільшою фізіологічною активністю володіє оцтовий ефір (*ретинолу ацетат*), тому він прийнятий в якості міжнародного стандарту

і є фармакопейним препаратом. Ретинолу ацетат практично нерозчинний у воді, розчинний в етанолі, хлороформі, ефірі та оліях. Його температура плавлення становить 53-57°C.

Синтез ретинолу ацетату. Для медичних цілей вітамін А одержують синтетичним шляхом, виходячи із 2,6,6-триметилциклогексанону (I), який під дією натрію ацетиленіду в середовищі рідкого аміаку утворює 2,6,6-триметил-1-етинілциклогексанол-1 (II). Останній конденсують за реакцією Грін'єра із кетоном C9 (III) у гліколь C20 (IV), який у кислому середовищі проходить через алільне перегрупування. При відновленні гліколю (V) під дією алюмогідриду літію і ацетилювання отримують моноацетат (VI), котрий в присутності *p*-толуолсульфоїкислоти утворює продукт, що містить 50% вітаміну А (VII):

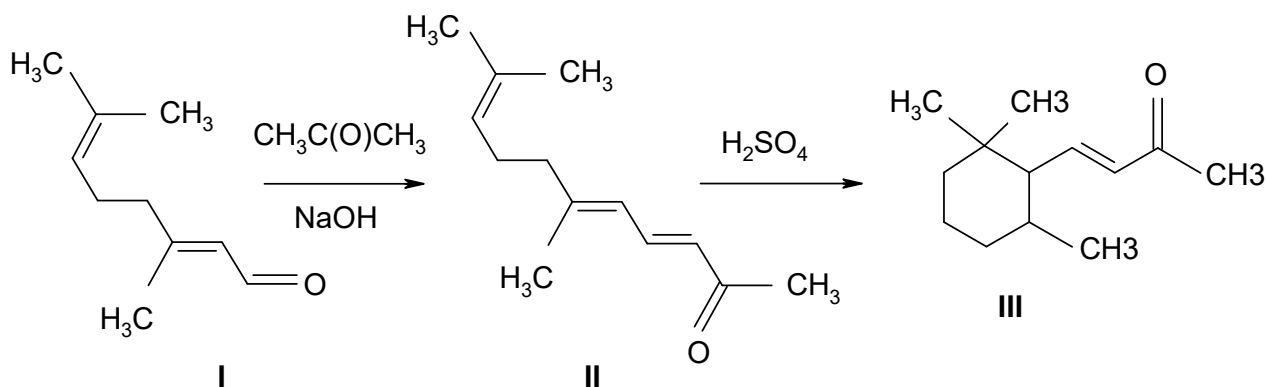


Ретинолу ацетат можна синтезувати, виходячи із Р-іонону через альдегід C14; такий метод складається з декількох стадій:

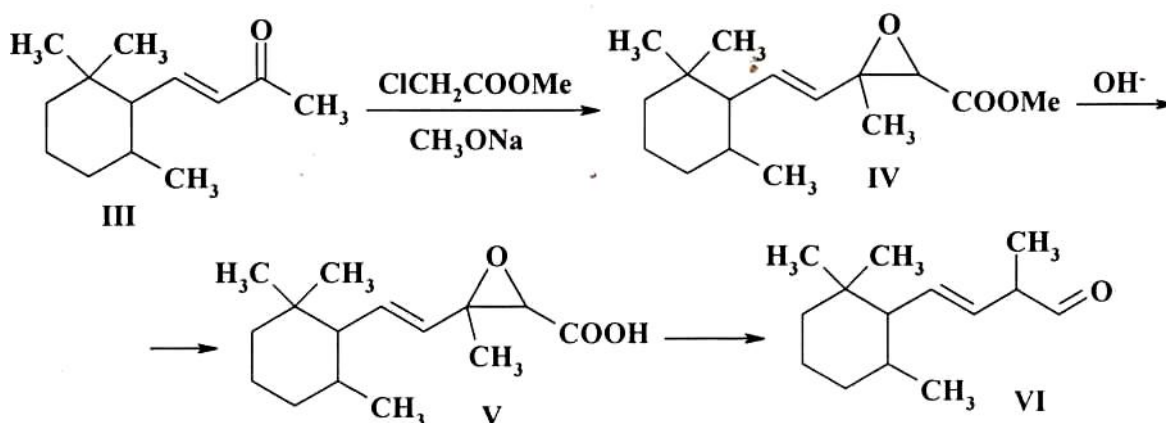
- > синтез β-іонону;
- > синтез альдегіду C14;

- > синтез ацетиленового карбінолу;
- > синтез ретинолу та/або його ацетату.

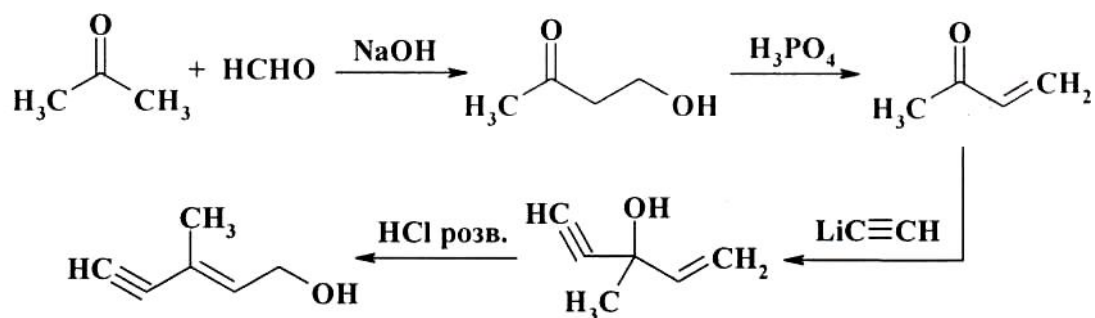
Синтез β -іону: вихідною речовиною для синтезу ретинолу є цитраль I, який отримують із лемонграсової або коріандрової олії. В результаті конденсації витралу з ацетоном в присутності луку отримують псевдоіонон II. Останній під дією концентрованої сульфатної кислоти циклізує та ізомеризує з утворенням β -іону III:



Синтез альдегіду C14: β -іонон III конденсують із моноклороцтовим ефіром в присутності натрію метилату за реакцією Дарзана у альдегід C14 VI. Реакція проходить через проміжну стадію - утворення гліцидного ефіру IV, який є нестійким і після омилення (V) та декарбоксілювання на холоді утворює цільовий альдегід:



Синтез ацетиленового карбінолу: отримують в результаті конденсації метилвінілкетону і літію ацетиленіду в середовищі рідкого аміаку та присутності ацетилену (під тиском). Синтез метилвінілкетону здійснюють шляхом конденсації ацетону і мурашиного альдегіду в середовищі луку із наступною дегідратацією під дією фосфорної кислоти:

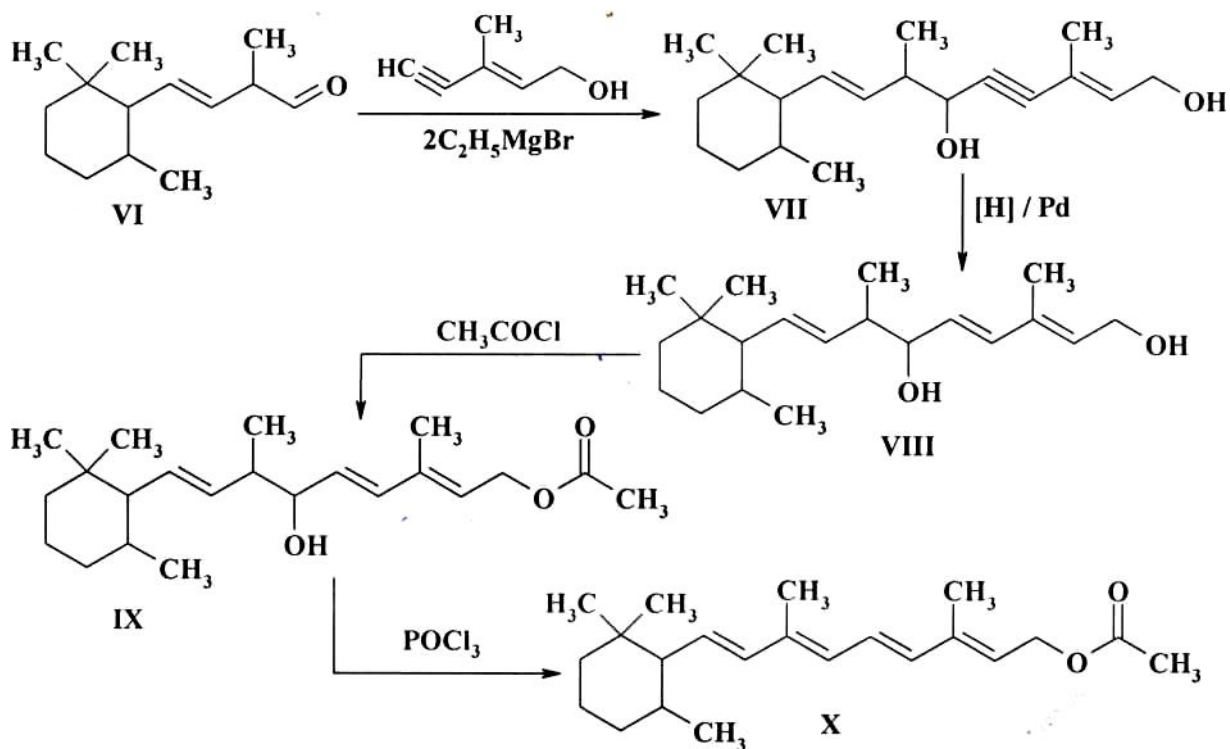


Синтез ацетинолу ацетату: існує три варіанти для одержання вітаміну

А із альдегіду С14 шляхом його конденсації:

- із третинним ацетиленовим карбінолом;
- із первинним ацетиленовим карбінолом;
- із літію ацетиленідом, а потім із 4-ацетоксибутан-2-оном.

Із вказаних варіантів найоптимальнішим є використання другого варіанту - із первинним ацетиленовим карбінолом за реакцією Грін'єра. При цьому з високим виходом утворюється ацетиленовий гліколь С20 (VII). Його піддають в присутності частково дезактивованого паладієвого каталізатора селективній гідрогенізації. В результаті ацетиленовий зв'язок гліколю гідрогенізується до етиленового (VIII), в той час як інші ненасичені зв'язки в молекулі не руйнуються. Далі отриманий гліколь VIII частково ацилюють в присутності піридину при температурі 0°C і отримують глікольмоноацетат IX. Останній піддають дегідратації під дією оксохлориду фосфору в середовищі піридину з утворенням ретинолу ацетату X:



Встановлення ідентичності, ступеня чистоти та кількісне визначення ретинолу ацетату здійснюють в результаті кольорової реакції зі стибію (III) хлоридом, а також на основі УФ-спектрів, знятих в ізопропіловому спирті.

Реакції ідентифікації:

- 1) В результаті реакції препарату зі стибію (III) хлоридом у хлороформному середовищі утворюється міжмолекулярний комплекс, забарвлений у інтенсивно синій колір з максимумом світлопоглинання в області 620 нм.

Кількісне визначення проводять фотоколориметрично на основі реакції ретинолу ацетату з хлороформним розчином стибію (III) хлориду або на основі вимірювання поглинання в ультрафіолетовій частині спектру спиртових або хлороформних розчинів вітаміну.

У випадку спектрофотометричного визначення ретинолу ацетату вимірюють оптичну густину спиртового розчину препарату, приготованого із точної наважки, на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 1 см при довжині хвилі $\lambda = 326$ нм. Цій довжині хвилі відповідає максимум поглинання. Розчином порівняння служить ізопропанол, розрахунок кількісного вмісту проводять за питомим показником поглинання, котрий у ретинолу ацетату

становить 1530.

Спектрофотометричне кількісне визначення ретинолу можна також проводити в хлороформному розчині з використанням в якості реактиву 50%-ого розчину хлорної кислоти (при 543 нм). Спектрофотометричне визначення можна проводити після перетворення ретинолу в ангідровітамін А, з метою дегідрування використовують и-толуолсульфоокислоту.

Супровідні домішки, враховуючи, здатність ретинолу до окиснення та ізомеризації, визначають спектрофотометрично в УФ-області при λ 300, 310, 320, 326, 330, 340 та 350 нм. Вимірюють оптичні густини при наведених довжинах хвиль, а потім кожне значення ділять на величину оптичної густини при 326 нм. Отримані співвідношення не повинні відрізнятися більше, ніж на $\pm 0,03$ від значень, наведених в нормативній документації.

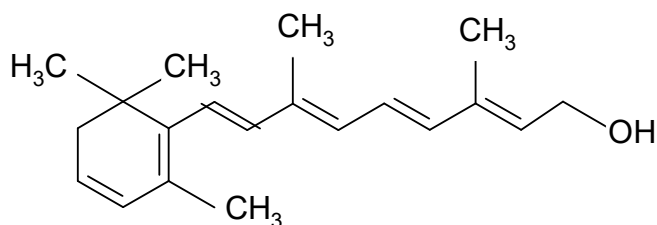
Solutio Retinoli acetatis oleosa/ В медичній практиці ретинолу ацетат використовують також у вигляді олійних розчинів з концентраціями 3,44%; 6,88% та 8,60%.

Розчин ретинолу ацетату в олії являє собою прозору маслянисту рідину від світло-жовтого до темно-жовтого кольору. Крім реакції зі стибію (III) хлоридом, для підтвердження ідентичності препарату визначають максимум поглинання в УФ-області спектру, який повинен знаходитись при довжині хвилі 326 ± 1 нм.

Для олійного розчину ретинолу ацетату рекомендовано визначати також кислотне число, яке не повинно перевищувати 1,0. Цей показник характеризує не тільки ідентичність препарату, але і ступінь його чистоти.

Визначення кількісного вмісту ретинолу ацетату в олійних розчинах проводять аналогічно кристалічному препарату.

Аналоги ретинолу. В 1937 році із печінки морських риб виділено вітамін А₂, біологічна активність якого складає 40% активності вітаміну А. Він має близьку молекулярну масу і подібні хімічні властивості.

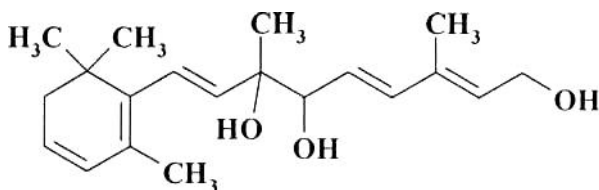


Вітамін А₂

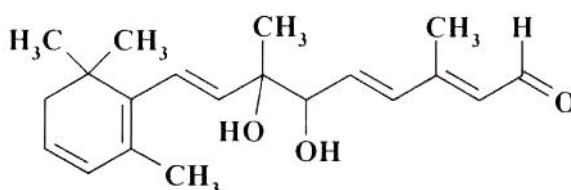
Структурна формула вітаміну А₂ відрізняється від вітаміну А тим, що в Р-іононовому циклі наявний ще один подвійний зв'язок, тому його також називають *дегідроретинолом*.

В печінці кита виявлено речовину, близьку за властивостями та дією до вітаміну А, проте вона має інший спектр поглинання. Цю речовину назвали вітаміном А₃.

Антивітаміни ретинолу. В результаті гідроксилування подвійного зв'язку бокового ланцюга в молекулі ретинолу або р-каротиноїду утворюються сполуки з антивітамінною активністю, тобто антивітаміни ретинолу. Антивітамінною активністю володіє також продукт окиснення ретинолу:



Антивітамін А



Антивітамін А

Фізіологічна роль. Вітамін А має велике значення для організму. Він необхідний для росту і розмноження клітин, сприяє нормальному обміну речовин. Вітамін А необхідний для нормальної діяльності органу зору. При авітамініозі А в першу чергу поражаються очі (куряча сліпота), при недостатньому його надходженні в організм протягом тривалого часу може наступити процес ороговіння (рогівка ока стає сухою і тьмяною). Це захворювання називається *ксерофтальмією*.

Застосування. Лікарські препарати вітаміну А показані при авітамініозі, гіповітамініозі, інфекційних та простудних захворюваннях, ураженнях шкіри та очей. Призначають ретинолу ацетат у вигляді драже, гранул, олійних розчинів внутрішньо, внутрішньом'язево та місцево в дозах від 33 000 до 50 000-100 000 МО для лікування та профілактики. Під час лікування необхідно враховувати

можливість виникнення гіпервітамінозів (Вікторов, Войтенко, 2008).

Зберігання. У зв'язку з тим, що субстанція легко окиснюється, її зберігають в запаяних у середовищі азоту ампулах в захищеному від дії світла місці при температурі не вище +5°C. Олійні розчини ретинолу ацетату зберігають у заповнених доверху, добре закупорених склянках із темного скла при температурі не вище +10°C.

3.2. Циклогексанолетиленгідринданові вітаміни (кальцифероли)

Вітаміни групи D є специфічними вітамінами, необхідним для попередження авітамінозу, пов'язаного із захворюванням рахітом у дітей. Це захворювання викликане порушенням сольового обміну, головним чином фосфору та кальцію. Головне значення вітаміну полягає в тому, що він регулює обмін кальцію та фосфору в організмі, забезпечуючи мінералізацію зубів та кісткової тканини в організмі, що розвивається.

На даний час відкрито декілька вітамінів групи D: D₂, D₃, D₄, D₅, D₆, D₇. Природні вітаміни D₂ (ергокальциферол) та D₃ (холекальциферол) містяться в невеликій кількості у ікрі, яєчному жовтку, вершковому маслі, молоці. Значна кількість цих вітамінів разом з вітаміном А міститься в печінці і жировій тканині риб, особливо тріски, а також тюленя та інших морських тварин.

За хімічною структурою кальцифероли являються похідними 6-(3α-окси-10-метиленциклогексан-5-іліден)-7-(13β-метилгідриндан-8-іліден)-етану, котрі мають в положенні 17 аліфатичний розгалужений радикал із 8-10 атомів Карбону. Будова кальциферолів генетично пов'язана зі структурою стеринів, які є похідними циклопентанпергідрофенантрени. Дані групи сполук відрізняються тим, що у кальциферолів цикл В є розімкнутим:



Циклопентанпергідрофенантрен Загальна формула кальциферолів

Цикли А і С у молекулах кальциферолів з'єднані етиленовим містком з двома екзоциклічними подвійними зв'язками, що обумовлює наявність *цис-транс*-ізомерії. Природні кальцифероли мають *транс*-конфігурацію.

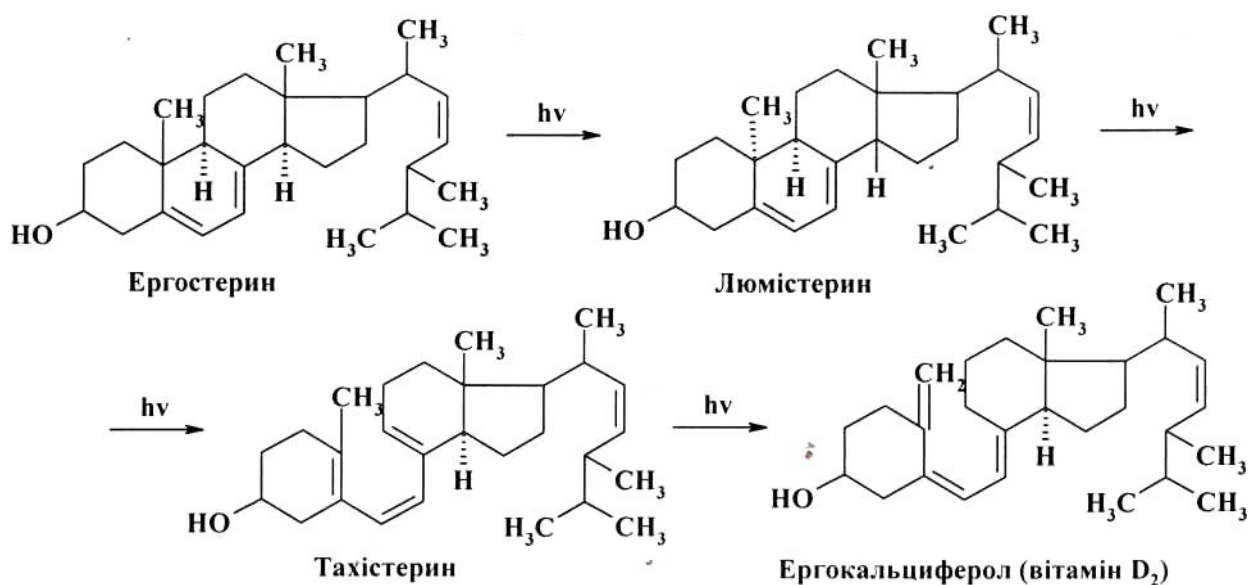
В результаті спостережень встановлено, що рослинні олії та окремі жири (риб'ячий) після їх опромінення ультрафіолетовими променями набувають антирахітичних властивостей. Відповідно, світло стимулює утворення активної речовини, ефективною при лікуванні рахіту, і названої згодом *вітаміном D*. В подальшому було досліджено, що під дією світла антирахітичну активність набувають не самі жири, а стерини, що містяться в них. Останні являються важливими складовими компонентами рослинних і тваринних організмів.

Провітаміном ергокальциферолу являється ергостерин, вперше виділений із маткових ріжок, а потім із дріжджів.



Дешевим джерелом ергостерину є міцелій - побічний продукт виробництва пеніциліну, котрий містить близько 0,5% стеринів. Ергостерин також отримують із спеціально культивованого особливого виду плісняви. Механізм утворення кальциферолів оснований на фотохімічній реакції, котрій піддають природні стерини (ергостерин, холестерин та ін.).

Для добування ергостерину омилують спиртовий екстракт дріжджів лугом і екстрагують ергостерин ефіром. Ефірний екстракт випарюють досуха, залишок очищають петролейним ефіром, а добутий ергостерин розчиняють у бензолі і піддають фотолізу (ультрафіолетове опромінення). Після осадження незміненого ергостерину дитіонітом у метанолі утворений ергокальциферол очищають кількома екстракціями з різних середовищ або хроматографічно. Процес утворення вітаміну D відбувається через декілька стадій:

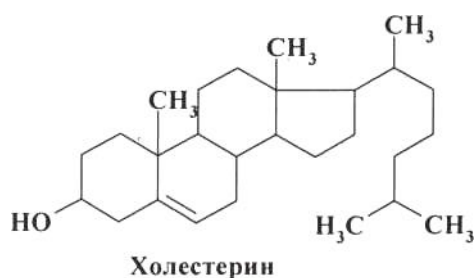


Вихід ергокальциферолу залежить від умов проведення фотолізу: джерело опромінення, його тривалість, розчинники та ін. Як правило, джерелом світла зазвичай обирають аргонртутно-кварцеву лампу. Тривале опромінення призводить до утворення супрастерину і токсистерину, які вже не володіють D-вітамінною активністю і являються досить токсичними. З метою запобігання утворення цих продуктів рекомендовано ретельно контролювати процес фотолізу і не допускати переопромінення.

Після опромінення ергостерину і очистки кінцевих продуктів фотолізу отримують два продукти з різними ступенем активності:

- 1) *вітамін D₁* - опромінений ергостерин з домішкою люмістерину;
- 2) *вітамін D₂* (ергокальциферол) — опромінений ергостерин, очищений від всіх домішок і володіючий високою антирахітичною активністю.

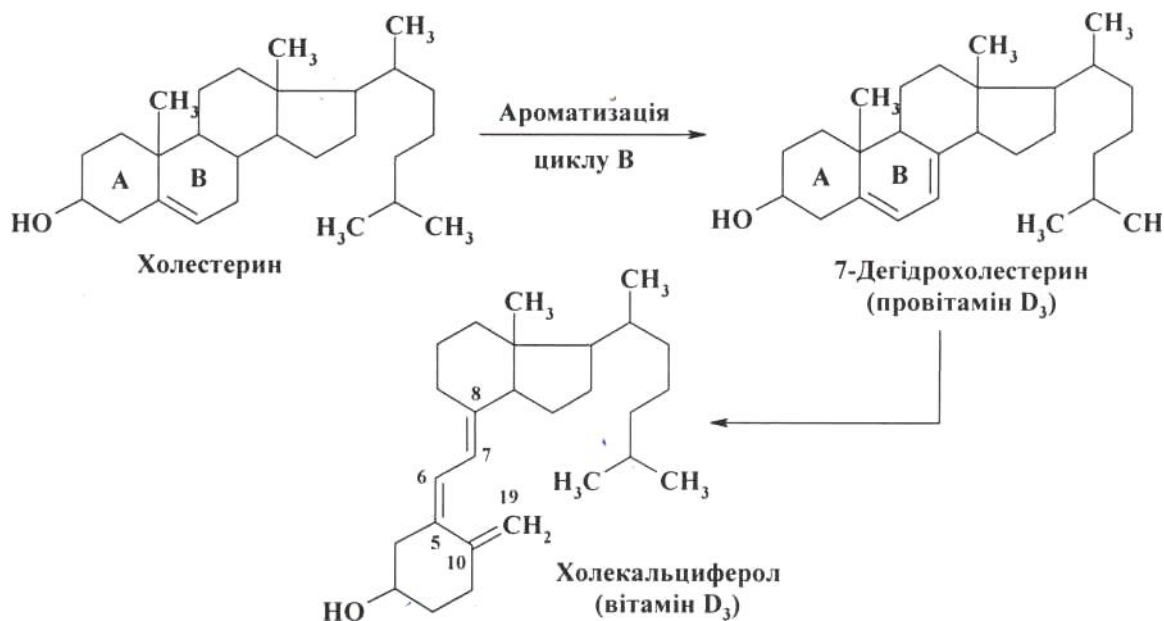
Дослідження показали, що не всі стерини при опроміненні утворюють вітамін D. Важливе значення для прояву антирахітичної активності має структура циклу В в молекулі стерину, який розривається між атомами Карбону 9 та 10 з утворенням третього подвійного зв'язку. Таким чином,



антирахітичний ефект після опромінення наявний тільки у тих стеринів, котрі мають в циклі В два подвійні зв'язки. Це пояснює, чому холестерин не утворює фізіологічно активного продукту під впливом

УФ-опромінення. Так, при опроміненні ультрафіолетовим світлом холестерину отримані продукти не проявляють активності проти рахіту, на відміну від ергостерину, який має два подвійні зв'язки в циклі **B**.

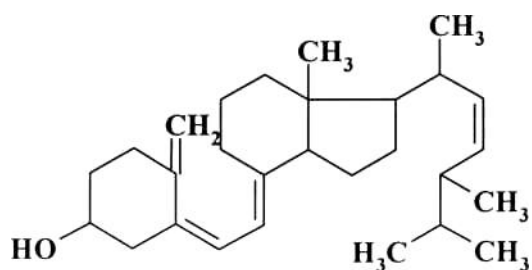
Для того, щоб із холестерину отримати продукт із D-вітамінною активністю, спочатку необхідно провести ароматизацію його молекули, і тільки після цього піддавати опроміненню. В результаті отримують *холекальциферол*, або *вітамін D₃*:



Аналогічно в результаті опромінення своїх провітамінів (відповідних стеринів) отримують вітаміни D₄, D₅, D₆ та інші, які відрізняються від вітаміну D₂ лише структурою бокового ланцюга.

Таким чином, термін «вітамін D» має загальне значення, що включає всю групу сполук, близьких за хімічною структурою, які володіють D-вітамінною активністю.

3.2.1. Ергокальциферол (*Ergocalciferolum*)



Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок, іноді з ледь жовтуватим відтінком; нерозчинний у воді, розчинний у спирті, ефірі, хлороформі, ацетоні та оліях.

(5*Z*,7*E*,22*E*)-5,7,10(19),22-тетраєн-3β-ол

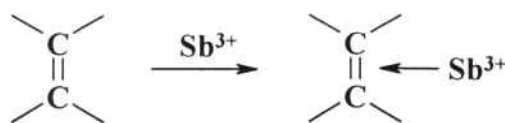
Температура плавлення ергокальциферолу становить 120-121°C. Питоме оптичне обертання етанольного розчину препарату знаходиться в межах від +103 до +108°. Має характерний максимум поглинання при 265 нм.

Кристалічний вітамін D₂ нестійкий під дією світла, повітря та нагрівання. Вже через 2-3 дні при кімнатній температурі появляються сліди його розкладу, а при нагріванні вище 125°C відбувається руйнування його структури. У розчинах можлива залежна від температури і часу оборотна ізомеризація у пре-ергокальциферол. Розчини ергокальциферолу мають бути використані відразу після приготування, тому що в летких розчинниках вони нестабільні. Фізіологічна активність субстанції обумовлена обома компонентами. В олійних розчинах без доступу світла вітамін D₂ може зберігати свою активність протягом декількох років.

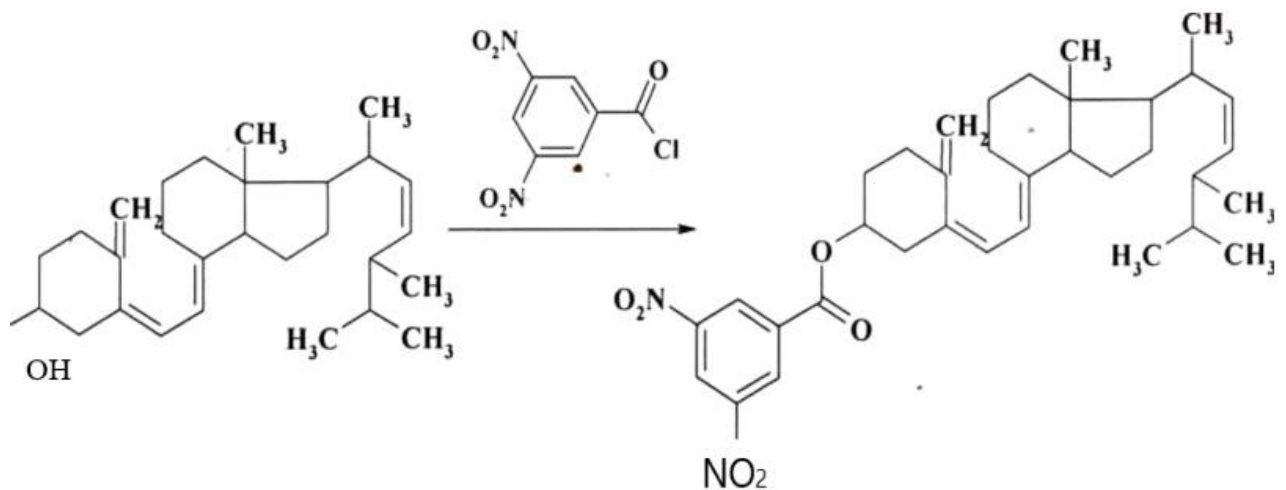
В нейтральному і лужному середовищі вітамін D₂ стійкий до нагрівання, в кислому середовищі - руйнується. Присутність в розчинах вітаміну D₂ навіть незначних кількостей токсистерину та інших побічних продуктів опромінення знижує стійкість ергокальциферолу.

Реакції ідентифікації:

- 1) При взаємодії ергокальциферолу з розчином (III) хлориду в суміші з 2% ацетилхлоридом утворюється оранжево-рожеве забарвлення. Хімізм цієї реакції ґрунтується на утворенні міжмолекулярного комплексу з переносом заряду:



- 2) В результаті реакції ергокальциферолу з 3,5-динітробензоїлхлоридом в середовищі безводного піридину при нагріванні на водяному огрівнику отримують ергокальциферол-3,5-динітробензоат з т.пл. близько 148°C та питомим обертанням +58° (1%-ий розчину в бензолі):



- 3) При нагріванні ергокальциферолу з бензольним розчином оксихіноліату ваналію на водяному огрівнику до 60°C сіро-зелене забарвлення реактиву переходить у червоне;
- 4) Розчин ергокальциферолу в хлороформі при збовтуванні з оцтовим ангідридом та сульфатною кислотою набуває червоного забарвлення, яке переходить в фіолетове, потім в синє і - в зелене;
- 5) Розчин ергокальциферолу в етанолі після додавання концентрованої сульфатної кислоти забарвлюється в червоний колір.

Супровідні домішки. Ергокальциферол випробовують на мікробіологічну чистоту, наявність відновних речовин та ергостерину (методом ТШХ).

Кількісне визначення ергокальциферолу проводять методом тонкошарової хроматографії або фотоколориметрично на основі вищенаведеної реакції зі стибію (III) хлоридом.

Для ергокальциферолу відомі також інші кольорові реакції: з пірогаловою кислотою, трихлороцтовою кислотою, сахарозою, ароматичними альдегідами, які можуть використовуватись для якісного і кількісного визначення препарату.

Solutio Ergocalciferol oleosa 0.125%. В медичній практиці вітамін D₂ застосовують в вигляді 0,125%-ого олійного розчину. Це прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору.

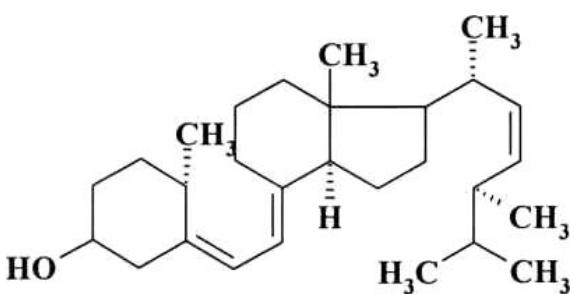
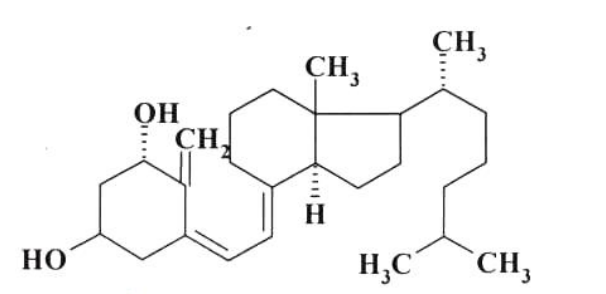
Ідентифікацію ергокальциферолу у вигляді олійного розчину проводять

за реакцією з розчином стибію (III) хлориду або методом тонкошарової хроматографії.

Кількісний вміст препарату рекомендовано визначати методом фотоелектроколориметрії на основі кольорової реакції зі стибію (III) хлоридом.

Аналоги ергокальциферолу

В медичній практиці, крім вітаміну D₂, також застосовують його аналоги, зокрема, *дигідротахістерол* та *альфакальцидол*.

<i>Дигідротахістерол</i> (<i>Dihydrotachysterol</i>)	<i>Альфакальцидол</i> (<i>Alfacalcidol</i>)
	
(5 <i>E</i> , 7 <i>E</i> , 22 <i>E</i>)-(3 <i>S</i> , 10 <i>S</i>)-910-секоергоста-5,7,22-трієн-3β-ол	9,10-секохолестатрієн-5 <i>Z</i> , 7 <i>E</i> , 10(19)-1 <i>α</i> , 3β-діол
Білий кристалічний порошок без запаху, нестійкий по відношенню до кисню повітря і світла.	Безколірні кристали або білий кристалічний порошок, нестійкий по відношенню до кисню повітря і світла.
<i>T.пл. становить 115-118°C.</i>	<i>T.пл. становить 137-144°C</i>

Похідні ергокальциферолу практично нерозчинні у воді, легко розчинні (альфакальцидол) або розчинні (дигідротахістерол) в етанолі, помірно (дигідротахістерол) - в рослинних оліях і дуже легко розчинні в хлороформі.

Ідентичність дигідротахістеролу підтверджують ІЧ-спектроскопією. ІЧ- спектр повинен мати характерні смуги поглинання в області 2000-800 см⁻¹ та 3600-2700 см⁻¹, які повністю співпадають зі спектром стандартного зразку. Дослідження тотожності аналогів ергокальциферолу також проводять, вимірюючи спектр УФ-поглинання етанольних розчинів в області 230-300 нм. Альфакальцидол має максимум поглинання при 265 нм, а дигідротахістерол -

при максимумах поглинання при 242,5; 251 та 260,5 нм.

Реактивом для хімічної ідентифікації дигідротакістеролу, як і у випадку ергокальциферолу, є розчин стибію (III) хлориду в суміші з 2% розчином ацетилхлориду, які при нагріванні на водяному огрівнику утворюють червоне забарвлення. Розчин альфакальцидолу в хлороформі після додавання двох крапель розчину стибію (III) хлориду одразу набуває рожевого забарвлення.

При збовтуванні розчину альфакальцидолу в хлороформі з оцтовим ангідридом і сульфатною кислотою виникає жовте забарвлення, яке переходить через жовтувато-зелене у зелене.

Як супровідні домішки в дигідротакістеролі визначають речовини, подібні до такістеролу (методом ТШХ) та залишкові розчинники (методом газорідинної хроматографії).

Для альфакальцидолу визначають втрату в масі при висушуванні у вакуум-сушильній шафі при температурі 50°C і тиску 7 гПа (5 мм. рт. ст.).

Кількісне визначення дигідротакістеролу та альфакальцидолу проводять спектрофотометричним методом при довжині хвилі 251 та 265 нм, відповідно. Розчинником служить етанол, кількісний вміст розраховують за значенням питомого показника поглинання.

Дослідження тотожності та кількісне визначення олійного розчину альфакальцидолу проводять методом ВЕРХ (рідинної хроматографії). Ідентичність підтверджують, порівнюючи час затримання досліджуваного та стандартного зразків (6 хв), а кількісний вміст визначають методом абсолютного градування з наступним фотометрируванням елюату при 272 нм.

Фізіологічна роль. Основна функція вітаміну D полягає в регулюванні обміну фосфору і кальцію в організмі, сприяючи їх всмоктуванню в кишківнику та відкладанню в зростаючих кістках. Вітаміни групи D - ефективні засоби для лікування та профілактики захворювань шкіри та слизових оболонок, окремих формах туберкульозу.

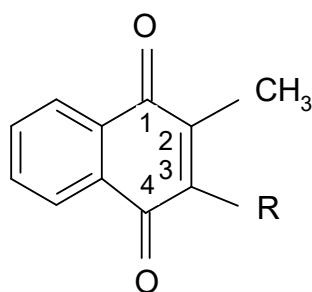
Застосування. У медичній практиці застосовують 0,5%-ий спиртовий та

0,125%-ий олійний розчини вітаміну а також драже та рибачий жир (містить вітамін D одночасно з вітаміном А) для профілактики і лікування рахіту, а також при кісткових захворюваннях, пов'язаних з порушенням кальцієвого обміну. Для лікування рахіту ергокальциферол призначають по 10000-15000 МО щоденно протягом 30-60 днів. Дигідротахістерол призначають у вигляді 0,1%-ого олійного розчину по 20 крапель 3 рази в день. Альфакальцидол випускають в капсулах по 0,001; 0,0005 та 0,00025 мг, а також у вигляді 0,0009% олійного розчину; призначають як і ергокальциферол.

Зберігання. Ергокальциферол зберігають у повітронепроникному контейнері під азотом, при температурі від 2 до 8°C, у захищеному від світла місці. Вміст відкритого контейнера має бути відразу використаний. Лікарські форми ергокальциферолу легко окиснюються киснем повітря, під дією світла поступово розкладається з утворенням токсичних продуктів. Цей препарат зберігають у герметично закупорених, доверху заповнених склянках із темного скла, Дигідротахістерол зберігають при температурі не вище +5°C, альфакальцидол - не вище +10°C, в захищеному від світла місці.

3.3. Похідні нафтохінону (вітаміни групи К)

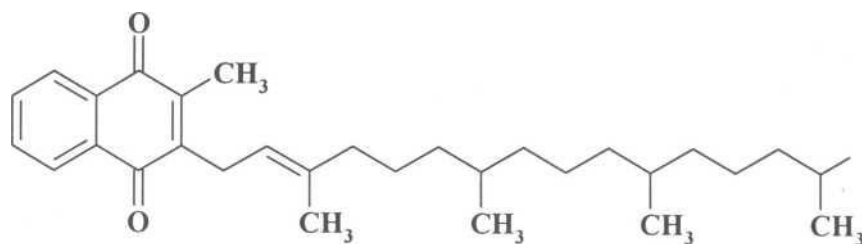
Встановлено, що К-вітамінною активністю володіють декілька сполук, котрі стимулюють згортання крові. В хімічному відношенні вони являються похідними 2-метил-1,4-діоксонафталіну із загальною формулою:



В залежності від хімічної структури природні з вітаміни групи К умовно поділяються на *філохінони* та *менахінони*.

Філохінон (вітамін К₁) за хімічною структурою являє собою 2-метил-3-фітил-1,4-діоксонафталін. В положенні 3 (радикал К) він містить

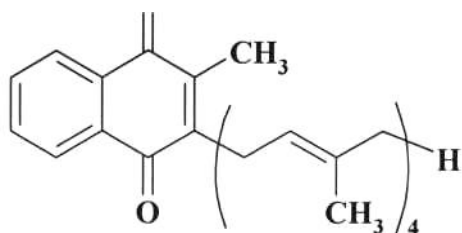
частково ненасичений ізопреноїдний ланцюг із 20 атомів Карбону:



Замісники біля подвійного зв'язку з розміщені у *транс*- конфігурації.

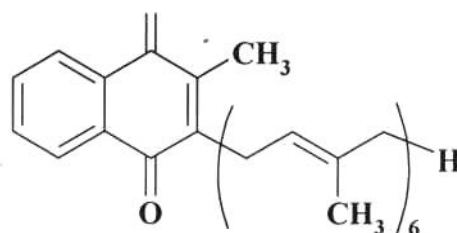
Філохінон широко поширений в природі головним чином у зелених частинах рослин (листках люцерни, шпинату, в цвітній капусті, хвої, зелених помідорах і т.д.). Деякі з них є джерелом природнього отримання філохінону.

Менахінони (вітаміни K_2) також мають в основі хімічної структури ядро 2-метил-1,4-діоксонафталіну, проте відрізняються від філохінону природою бокового ланцюга в положенні 3. Цей фрагмент складається із-різного числа частково насичених ізопреноїдних ланок (для розрізнення між собою вітамінів K_2 в дужках вказують число атомів Карбону в боковому ланцюзі):



Меніханон-4, або вітамін K_2 (20)

(2-метил-3-дигераніл-1,4-діоксонафталін)



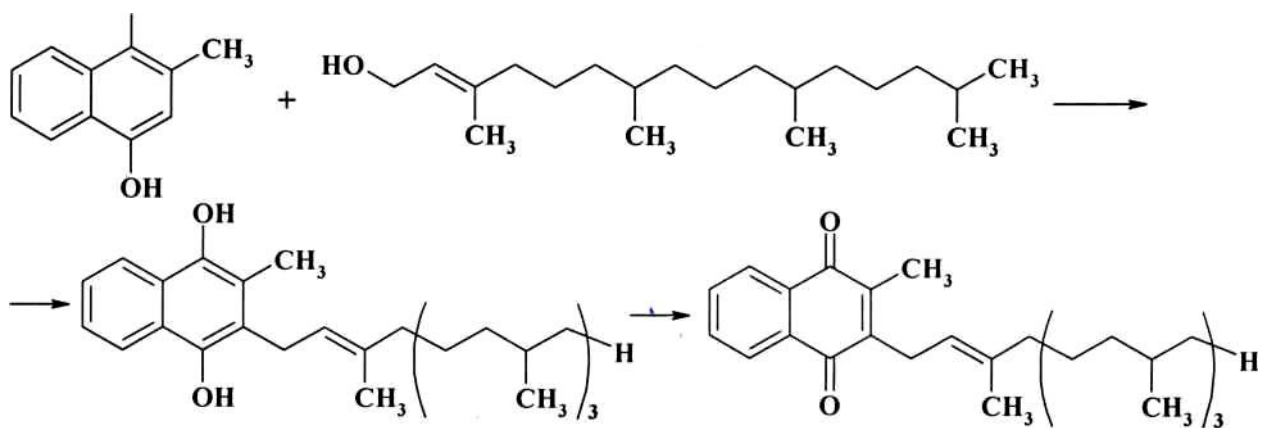
Меніханон-6, або вітамін K_2 (30)

(2-метил-3-дифарнезил-1,4-діоксонафталін)

Відомі також інші аналоги, зокрема, менахінон-7 та менахінон-9, котрі мають відповідно сім та дев'ять ланок в боковому ланцюзі.

Менахінони являються продуктами життєдіяльності бактерій, в тому числі тих, що містяться в кишківнику тварин, їх продукують також різноманітні мікроорганізми. Наявність в молекулах природних вітамінів K ненасичених зв'язків обумовлює їх жовте забарвлення. Вони відрізняються за температурою плавлення: так, у філохінону вона становить -20°C , а у менахінону-7 від $+53,5$ до 54°C .

Завдяки наявності в молекулах ненасичених зв'язків філохінони та



Доброякісність фітоменадіону підтверджують кольоровими реакціями, а також за допомогою спектральних методів.

Реакції ідентифікації:

- 1) При додаванні до розчин фітоменадіону в метанолі 20% розчину натрію гідроксиду виникає зелене забарвлення, яке при нагріванні до 50°C переходить у червоно-фіолетове;
- 2) УФ-спектр 0,001%-ого розчину препарату в гексані в області 220-280 нм повинен мати максимуми поглинання при 243, 248, 261 та 270 нм, а також мінімуми при 228, 246, 254 та 266 нм. В цих умовах 0,008%-ий розчин має максимум поглинання при 325 нм та мінімум при 286 нм.
- 3) При використанні для зняття УФ-спектрів в якості розчинника 2,2,4-триметилпентану параметри світлопоглинання залежать від концентрації фітоменадіону, а максимуми поглинання і відношення оптичних густин практично не відрізняються від гексанових розчинів.

Супровідні домішки. Наявність домішки (не більше 2%) фітодієнів та нафтокоферилхінону визначають методом ТШХ. Менадіон виявляють за відсутністю реакції з ціаноцтовим ефіром в присутності розчину аміаку. Наявність поглинаючих домішок встановлюють УФ-спектрофотометрично за величинами відношень оптичних густин гексанових розчинів в максимумах (243, 248 і 270 нм) та мінімумах (228 і 254 нм).

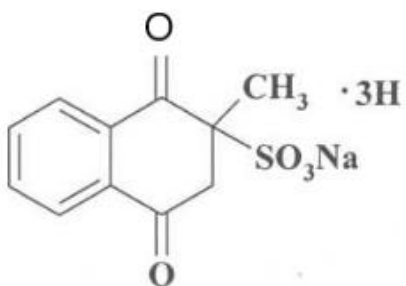
Кількісне визначення фітоменадіону проводять вимірюванням оптичної густину розчину точної наважки препарату в гексані при довжині хвилі 248 нм. Вміст фітоменадіону обчислюють за величиною питомого оптичного

поглинання. Спектрофотометричне визначення кількісного вмісту препарату можна проводити також в 2,2,4-триметилпентані при довжині хвилі 249 нм.

Застосування. Фітоменадіон володіє коагуляційною та антигеморагічною активністю. Призначають для профілактики та лікування кровотеч різного походження. Випускають у вигляді 10% олійних розчинів в капсулах по 0,1г.

Зберігання. В сухому, захищеному від світла місці, при кімнатній температурі у щільно закупореній тарі, оскільки під впливом УФ-променів світла і кисню повітря препарат розкладається.

3.3.2 Вікасол



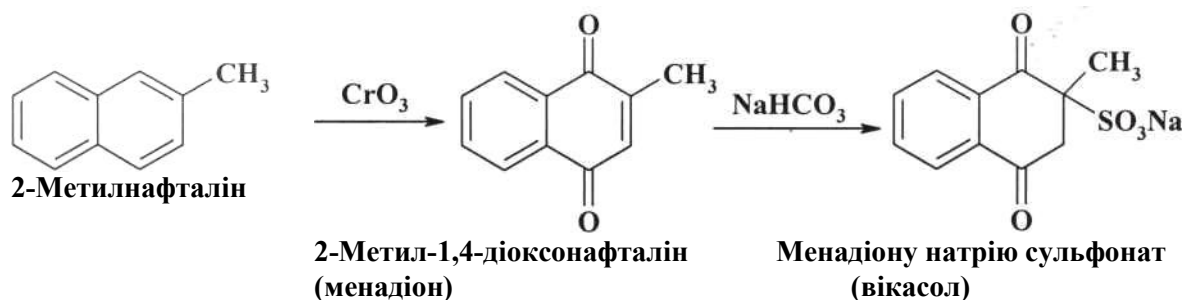
Властивості. Білий, іноді з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху. Легкорозчинний у воді, важкорозчинний у спирті, дуже мало розчинний в ефірі.

Натрію 2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонату тригідрат

Як виявилось в результаті досліджень, основний структурний фрагмент всіх вітамінів групи К - 2-метил-1,4-діоксонафталін, названий пізніше вітаміном *K₃*, або менадіоном, сам володіє К-вітамінною активністю. Він відрізняється від природніх вітамінів К відсутністю бокового ланцюга в положенні 3 і при цьому є в три рази активнішим порівняно з філохіноном, проте у більших дозах проявляє доволі значну токсичність.

Простота хімічної структури менадіону та його висока біологічна активність зумовили підвищену увагу дослідників. В результаті були прийняті спроби створення аналогів менадіону, котрі при збереженні його високої К-вітамінної активності відрізнялись мінімальною токсичністю та хорошою розчинністю у воді. Такий водорозчинний аналог був синтезований в 1947 році одночасно *А.А. Шумком* та *А.В. Паладіним* та їхніми співробітниками в різних лабораторіях. Препарат назвали *вікасол* (скорочено від *Vitaminum K solubile*).

Його синтез здійснюють із 2-метилнафталіну, котрий являється продуктом виробництва коксохімічної промисловості. Метилнафталін окислюють хрому (IV) оксидом до 2-метил-1,4-діоксонафталіну (менадіону). Останній переводять в розчинний стан шляхом введення гідрофільної



сульфогрупи за схемою:

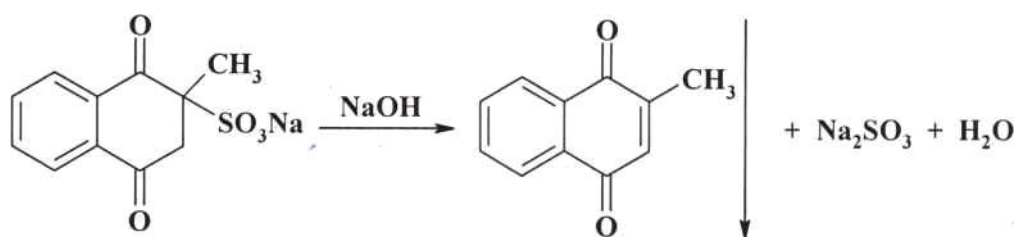
У водних розчинах вікасол утворює рівноважні системи, що складаються із 2-метил-1,4-діоксонафталіну і натрію гідросульфату. В зв'язку з цим він легко розчиняється у воді, але малорозчинний в етанолі і практично нерозчинний в ефірі.

Методи аналізу препарату основані на його лабільності в розчинах лугів та кислот. При дії лугів натрію бісульфіт, що входить до складу вікасолу, перетворюється у натрію сульфід, з яким 2-метил-1,4-нафтохінон вже не утворює розчинної сполуки. Крім того, для підтвердження ідентичності вікасолу використовують кольорові реакції та спектральні методи аналізу.

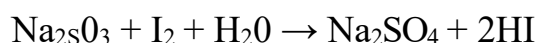
Реакції ідентифікації:

- 1) ІЧ-спектр вікасолу у дисках з калію бромідом в області 2000-400 см⁻¹ повинен повністю співпадати зі смугами поглинання на спектрі стандартного фармакопейного зразка.
- 2) УФ-спектр 0,0005%-ого водного розчину препарату в області 220-280 нм характерний максимумами поглинання при 230 та 265 нм і мінімумом - при 248 нм. УФ-спектр 0,002%-ого родного розчину в області 280-340 нм повинен мати максимум поглинання при довжині хвилі 305 нм.
- 3) При взаємодії вікасолу з 1М розчином натрію гідроксиду випадає жовтий кристалічний осад 2-метил-1,4-нафтохінону, який екстрагують

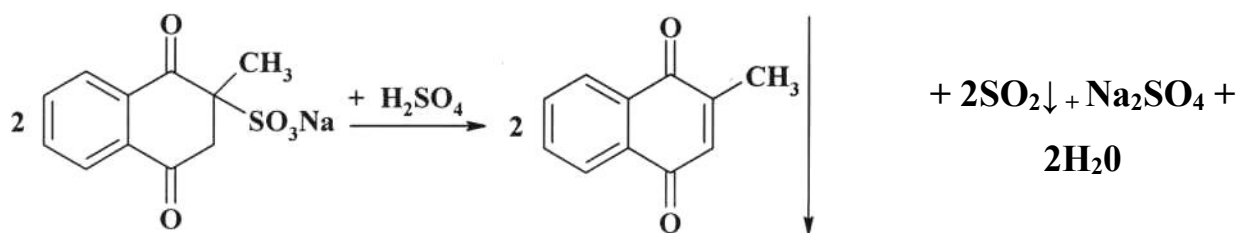
хлороформом, очищують від домішок і визначають температуру плавлення, яка повинна становити 104-107°C:



- 4) Утворений в попередньому випробуванні натрію сульфит ідентифікують після нейтралізації надлишку луку за реакцією з розчином йоду (спостерігається обезбарвлення йоду). Сам вікасол з йодом не взаємодіє



- 5) При додаванні до розчину вікасолу концентрованої сульфатної кислоти відчувається запах діоксиду сульфуру:



- 6) Реакція на катіони Na^+ (за забарвленням безбарвного полум'я пальника у жовтий колір).
- 7) Вікасол, як і природні вітаміни K_1 та K_2 , з етилатом натрію утворює інтенсивне, але не стійке, фіолетове забарвлення, - котре переходить в червоне, а потім в стабільне коричневе, яке також можна використати для фото колориметричного визначення.
- 8) В результаті реакції вікасолу з 5%-им спиртовим розчином натрію діетилдитіокарбамату в спиртовому середовищі виникає інтенсивне нестійке синє забарвлення.
- 9) *Кольорові реакції на 2-метил-1,4-діоксонафтал(менадіон):*

У при нагріванні спиртового розчину менадіону з димячою хлоридною кислотою виникає червоне забарвлення;

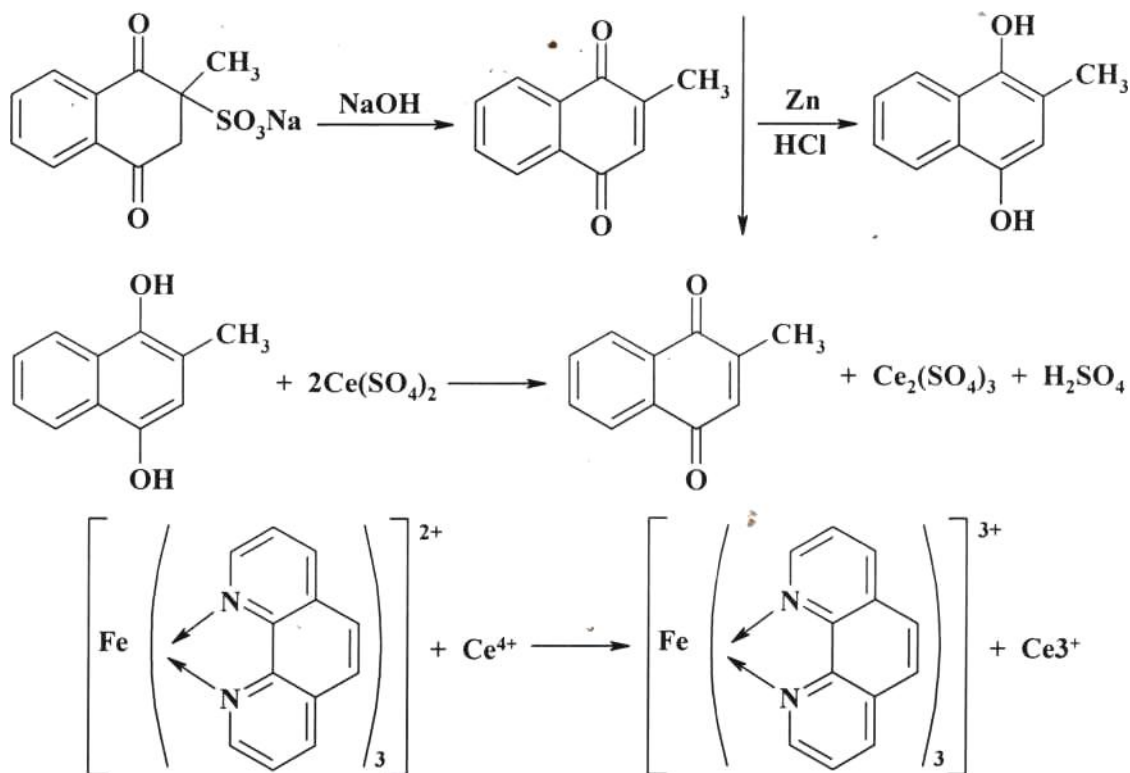
> з 1%-им розчином 2,4-динітрофенілгідразину в 2 М розчині хлоридної

кислоти після нагрівання і додавання розчину аміаку менадіон утворює зелене забарвлення;

>• після нагрівання менадіону на водяному огрівнику з бензолним 5%-им розчином о-динітробензолу і 4%-им розчином формальдегіду в присутності натрію карбонату виникає фіолетового забарвлення.

Специфічні домішки. Натрію бісульфіт визначають кількісно методом йодометрії (допускається не більше 2%). 2-Метил-1,4-нафтогідрокінон-3-сульфонат визначається за допомогою орто-фенантроліну - не повинен утворюватись осад (домішка не допустима). Також визначають мікробіологічну чистоту та наявність води методом Фішера (не менше 12% і не більше 16,5%).

Кількісне визначення вікасолу проводять методом цериметрії, прямим титруванням, індикатор - орто-фенантролін, E — 1/2 М.м. Взаємодією препарату з натрію гідроксидом осаджують 2-метил-1,4-нафтохінон, який екстрагують хлороформом. Після видалення хлороформу його відновлюють у кислому середовищі до 2-метил-1,4-діоксинафталіну, який потім титрують 0,1М розчином церію сульфату до появи зеленого забарвлення:



Застосування. Приймають як засіб для підвищення згортання крові при кровотечах різного походження. Випускають в порошках, таблетках і розчинах.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що захищає від дії світла.

ВИСНОВКИ

1. На основі літературних даних здійснено аналіз сучасних принципів класифікації та номенклатури вітамінів, досліджено історію їх відкриття, поширення в природі та роль в процесі життєдіяльності організму.
2. Встановлено, що найпоширеніша класифікація вітамінів базується на їхніх фізико-хімічних властивостях, за якими їх поділяють на водорозчинні та жиророзчинні. По мірі встановлення хімічної структури вітамінів стала можливою їх класифікація за хімічною будовою, тобто за характером органічної частини, яка лежить в основі їх молекули.
3. Проведено порівняльну характеристику методів добування та синтезу, ідентифікації, визначення кількісного вмісту вітамінів аліфатичного ряду, похідних ненасичених поліокси-у-лактонів (кислота аскорбінова), естерів та амідів карбонових кислот (кальцію пангамат, кальцію пантотенат).
4. Розглянуто та систематизовано методи синтезу, реакції ідентифікації та кількісного визначення лікарських засобів з групи вітамінів аліфатичного та ароматичного рядів, похідних циклогексенілізопрену (ретинолу ацетат), циклогексанолетиленгідридану (ергокальциферол, альфакальцидол) та нафтохінону (фітоменадіон, вікасол).
5. Встановлено, що методи якісного та кількісного аналізу лікарських засобів, похідних ненасичених поліокси-у-лактонів (аскорбінова кислота) ґрунтуються на особливостях її хімічної структури, зокрема здатності до окисно-відновних перетворень.
6. З метою аналізу похідних естерів та амідів карбонових кислот аліфатичного ряду (кальцію пангамат та кальцію пантотенат) використовують їх здатність до утворення комплексів з солями купруму (II) та феруму (III), а також проводять гідроксаматну реакцію на складноефірне у групування.
7. Вітаміни аліциклічного ряду в основному аналізують за допомогою фізико-хімічних методів (фотоколориметрія, УФ-спектрофотометрія).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Біологічна хімія: Підруч. для студентів вищ. фармац. закладів освіти та фармац. фак. вузів III-IV рівнів акредитації / Л.М. Вороніна, В.Ф. Десенко, Н.М. Мадієвська та ін.; За ред. Л.М. Вороніної ; Нац. фармац. акад. України. - Х. : Основа: Вид-во НФАУ, 2000. - 607 с.
1. Вікторов А. П. Препарати вітаміну А в фокусі безпеки / А.П. Вікторов, А.Г. Войтенко. Провізор. 2008. №9. С. 12-15.
2. Біохімія вітамінів: монографія/ О. Б. Кучменко. К. : Ун-т «Україна», 2012. 528 с.
3. Вітаміни в рослинному світі: навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, В. В. Россіхін, А. Г. Сербін та ін. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 372 с.
4. Вітамінологія: підручник / С. А. Петров [та ін.] ; під наук. ред. С. А. Петрова ; Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова. Одеса: ВМВ, 2013. 227 с.
5. Електронний посібник до вивчення курсу «Основи фармакології та медичної рецептури» / П.М. Полушкін – Д.: ДНУ, 2015. – 428 с.
6. Коломійчук Тетяна, Макаренко Ольга, Карабаджак Людмила, Каракай Юлія. Динаміка показників згортальної системи крові щурів за умов мерказалілового гіпотиреозу. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали V Міжнародної наукової конференції, 1-2 жовтня 2020 р., м. Дніпро, Україна/ за заг. ред. Ушакової Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2020, 100-102.
7. Державна фармакопея України. - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - С. 68-73, 388-389.
8. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 335-337.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.

10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. Доповнення 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
11. Клінічна фармакологія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / О.Я. Бабак, А.Н. Біловол, Н.П. Безугла та ін.; за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана, 2010, Видавництво «Медицина», 786 с.
12. Клінічна фармакологія : навч. пос. / Є. І. Шоріков, Г. І. Шумко, О. С. Хухліна та ін. ; ред. Є. І. Шоріков. — Вінниця : Нова Книга, 2019. — 512 с.
13. Ластухін О.Ю. Хімія природних органічних сполук / О.Ю. Ластухін. - Львів: Національний університет «Львівська політехніка», «Інтелект- Захід», 2005.-С. 322-324.
14. Товарознавство харчових продуктів функціонального призначення / І.В. Сирохман, В.М. Завгородня. - Центр учбової літератури, 2009. - С. 60.
15. Товстуха Є. С. Фітотерапія. — К.: Здоров'я, 1990.-304 с.
16. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія: підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. освіти III-IV рівнів акредитації. Т: Укрмедкн., 2003. - 739 с.
17. Опріш О.Ю., Матій А.Р. Метаболізм аскорбінової кислоти в органах винограду. Сучасні аспекти експериментальних досліджень у біології, 2012, 73-74.
18. Різак Г. В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії : для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Кн. 3. Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2022. 196 с.
19. Топчій, П.С. Семенових, Т.Д. Щербань, В.Ю. Гальчінська, К. О. Савічева Вміст білка Клото у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від функціонального стану нирок. Український журнал нефрології та діалізу №3 (67), 2020, 60-66.
20. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін: за ред. І.С. Чекмана. / Видання 4-ге - Вінниця: Нова Книга, 2017. 784 с.
21. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і

гетероциклічні сполуки як лікарські засоби): підруч. для фармац. навч. зал III-IV рівнів акредитації / М.М. Туркевич, О.В. Владзімірська, Р.Б. Лесик; за ред. Б.С. Зіменковського. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2003. - 459 с.

22. Фармацевтична хімія: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г. Таран та ін.; За заг. ред. П.О. Безуглого. - Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. - С. 350-362.

23. Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищих фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / за заг. ред. П. О. Безуглого. - 3-тє вид., випр., доопрац. - Вінниця : Нова Книга, 2017. - 456 с.

24. Baldwin B.R., Timchenko N.A., Zahnow C.A. Epidermal growth factor receptor stimulation activates the RNA binding protein CUG-BP1 and 'increases expression of C/EBPbeta-LIP in mammary epithelial cells. *Molecular and Cellular Biology*. 2004, 24 (9). P. 3682-3691.

25. Biochemistry (6th Edition) / J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stiyer. W.H. Freeman and Company, 2007. P. 423-424.

26. Biology (7th Edition) / P. Raven, G. Johnson, S. Singer, J. Losos. McGraw- Hill, 2004P. 1035.

27. Biology (8th Edition) / N.A. Campbell, J.B. Reece. Benjamin Cammings, 2008. P. 877-878.

28. Brigelius-Flohe R., Traber M.G. Vitamin E: function and metabolism. *The FASEB Journal*. 1999. 13(10.). 1145-1155.

29. Go A.S. , Chertow G.M., Fan D.[et al.] Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. P. 1296-1305.

30. MullerK., Haahr P.M., Diamant P.M.[et al.] 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine*. 1992. 4 (6). P. 506-512.

31. Cordero J. B., Cozzolino M., Lu Y. [et al.]1,25-Dihydroxy Vitamin D

down-regulates cell membrane growth and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002. 277(41). P. 38965-38971.

32. Cooper C.E., Vollaard N.B.J., Choueiri T. [et al.] Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*. 2002. 30 (2). P. 280-285.

33. Finaud J, Lac G., Filaire E. Oxidative stress. *Sports Medicine*. 2006. 36(40 P. 327-358.

34. Jafari, D., Esmaeilzadeh, A., Mohammadi-Kordkhayli, M., Rezaei, N. Vitamin C and the Immune System. In: Mahmoudi, M., Rezaei, N. (eds) *Nutrition and Immunity*. Springer, Cham. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_5

35. Hemila H. Vitamin C and the common cold. *British Journal of Nutrition*. - 1992. - Vol. 67, Iss, 1. - P. 3-16.

36. Simonson, W. Vitamin C and coronavirus. *Geriatric Nursing (New York, Ny)*, 2020. 41(3), 331. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.05.002>

37. Holick M.F. Vitamin D and health: Evolution, biologic, functions, and recommended dietary intakes for Vitamin D. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2009. 7. P. 2-19.

38. Schaubert J., Dorschner R.A., Coda A.B. [et al.] Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a Vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation*. 2007. 117 (3). P. 803-811.

39. Johnson A., Porter K.H. Micronutrient supplementation and infection in institutionalized elders. *Nutrition Reviews*. 1997. 55 (11). P. 400-404.

40. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: Modulation of innate and autoimmunity. *Journal of Molecular Medicine*. 2010. 88. P. 441-450.

41. Lavie C.J., Dinicolantonio J.J., Milani R.V. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013. Vpl. 128. - P. 2404-2406.

42. Levin E.R., Gardner D.G., Sampson W.K. Natriuretic peptides. *The New England Journal of Medicine*. 1998. 339. P. 321-328.

43. Kelly J.O., Hisatake J., Hisatake Y. [et al.] Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in Vitamin D receptor knockout mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2002. 109 (8). P. 1091-1099.
44. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. [et al.] Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: A randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*. 2008. 52. P. 249-255.
45. Patel T.V., Singh A.K. Role of Vitamin D in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2009. 29 (2). P. 113-121.
46. Kim D.H., Sabour S., Sagar U.N. [et al.] Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) .*American Journal of Cardiology*. 2008. 102. P. 1540-1544.
47. Hullett D.A., Cantorna M.T., Redaelli C. [et al.] Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxy Vitamin D₃. *Transplantation*. 1998. 66 (7). 824-828.
48. Hayes C.E., Nashold F.E., Enrique Gomes F., Hoag K.A. Retinoids and immunity. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Chapter Retinoids. 1999. 139. P. 589-610.
49. Kassi E., Adamopoulos C., Basdra E.K. [et al.] Role of Vitamin D in atherosclerosis. *Circulation*. 2013. 128. P. 2517-2531.
50. Schurgers L.J., Dissel P.E.P., Spronk H.M.H. [et al.] Role of Vitamin K and Vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2001. 90 (3). - P. 57-63.
51. Semba R.D. The role of vitamin A and related retinoids in immune function. *Nutrition Reviews*. 1998. 56(1). P. 538-548.
52. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med*. 2018 Sep 6;7(9):258. doi: 10.3390/jcm7090258.
53. Semba R.D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proceeding of the Nutrition Society*. 1999. 58(3). P. 719-727.
54. Semba R.D. Vitamin A, immunity, and infections. *Clinical Infectious Diseases*. 1994. 19(3) P. 489-499.

55. Wu J., Garami M., Li Q. [et al.] 1.25(OH)2D3 Suppress expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *American Journal of Physiology*. 1995. 268. P. 108-1113.
56. Tan X., Wen X., Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting Vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2008. 19 (9). P. 1741-1752.
57. Safieh Firouzi, Naseh Pahlavani, Jamshid Gholizadeh Navashenaq, Zachary Stephen Clayton, Mohammad Taghi Beigmohammadi, Mahsa Malekhamadi. The effect of Vitamin C and Zn supplementation on the immune system and clinical outcomes in COVID-19 patients *Clinical Nutrition Open Science*, 2022 (44), 144-15 <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2022.06.006>
58. Huang H.-Y., Caballero B., Chang S. [et al.] The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults: A systematic review for a National Institutes of Health State-of-the-Science conference. *Annals of Internal Medicine*. 2006. 145. P. 372- 375.
59. Hayes C.E, Nashold F.E., Spach K.M. [et al.]The immunological functions of the Vitamin D endocrine system. *Cellular and Molecular Biology*. 2003. 49 (2). P. 277-300.
60. Liu M., Lee M., Cohen M.[et al.]Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by Vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes and Development*. 1996. 10 (2). P. 142- 153.
61. Ellie Whitney, Sharon Rady Rolfes. *Understanding Nutrition* (16th Edition). Cengage Learning, 2021, 816 p.
62. Verlhac V., Gabaudan J. Influence of vitamin C on the immune system of salmonids. *Aquaculture Research*. 1994. 25 (1). P. 21- 36.
63. Qi Y.J., Niu Q.L., Zhu X.L., Zhao X.Z., Yang W.W., Wang X.J. Relationship between deficiencies in vitamin A and E and occurrence of infectious diseases among children. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2016; 20: –5012.
64. Menezes A.R., Lamb M.C., Lavie C.J. [et al.] Vitamin D and atherosclerosis. *Current Opinion in Cardiology*. 2014. 29 (6). P. 571-577.

65. Tomson J., Emberson J., Hill M. [et al.] Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12 000 deaths. *European Heart Journal*. 2013. 34 (18). P. 1365- 1374.
66. Isakova T.I., Gutierrez O.M., Patel N.M. [et al.] Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: Complex interactions. *Journal of Renal Nutrition*. 2011. 21 (4). P. 295-302.
67. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B. [et al.] Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Annals of Epidemiology*. 2009. 19 (7). P. 468-483.
68. Welsh J. Targets of Vitamin D receptor signaling in the mammary gland. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007. 22 (2). P. 86- 90.
69. Zittermann A., Gummert F.J. Nonclassical Vitamin D actions. *Nutrients*. 2010. 2 (4). P. 408-425.
70. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence. *British Journal of Nutrition*. 2003. 89 (5). P. 552- 572.