

6. Лизько Н.Н., Фролов В.Н., Скорина Л.В. и др. Бифидофлора у человека в экстремальных условиях и пути ее коррекции.

7. Парфенов А.И. Энтерология на рубеже XX и XXI веков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004, 3: 41–44.

8. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. – М.: Медицина, 1995. – 272 с.

9. Северева Е.А. Вопросы ранней диагностики острых пневмоний // Тер. архив. – 1979; 1: 85–90.

10. Ушкалова Е.А. Живое лекарство Линекс // Врач. – 2007. Спец. выпуск: 31–35.

11. Федеральная целевая программа «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007 гг.»: <http://www.minzdrav-rf.ru>

12. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема современной медицины // *Materia Medica*. – 1995; 4: 5–10.

13. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – М.: Грантъ, 2001. – Т.3. – 287 с.

14. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999; 3: 51–54.

15. Шилов В.М., Залогов С.Н., Брагина М.П. и др. Характер изменений нормальной микрофлоры человека при длительной гипокинезии. Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Тез. докл. – Винница–Москва, 1983. – С. 183.

16. Bariffi F., Sanduzzi A., Ponticella A. Epidemiology of lower respiratory tract infections // *J. Chemother.* – 1995; 7: 263–276.

17. Bartlett J., Mundy L. Community-acquired pneumonia // *N. Engl. J. Med.* – 1995; 333: 1618–1624.

#### PROBIOTIC THERAPY IN THE MULTIMODALITY TREATMENT OF PNEUMONIA

Professor I. Simanenkova<sup>1</sup>, MD; I. Ilyashevich, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; N. Konovalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg of Postgraduate Education; <sup>2</sup>City Hospital Twenty Six, Saint Petersburg

*The paper touches upon the issues associated with enteric dysbacteriosis and community-acquired pneumonia. The impact of probiotic therapy on the course of pneumonia and the time of hospitalization is evaluated.*

**Key words:** dysbacteriosis, pneumonia, antibiotics, probiotics, bronchoalveolar lavage, IgA, quality of life.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОНУТРИЕНТОВ ПРИ АБСОРБЦИИ КОМПОНЕНТОВ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ

**С. Сереброва**, доктор медицинских наук,  
Институт клинической фармакологии Научного центра экспериментальных средств медицинского применения Росздравнадзора  
**E-mail:** [correspondence@72112.copi.ru](mailto:correspondence@72112.copi.ru)

*Компоненты витаминно-минеральных комплексов могут конкурировать за транспортеры, образовывать невсасывающиеся соединения, разрушать друг друга. Раздельный прием витаминов и минералов имеет преимущество перед гранулированием микронутриентов (различная скорость высвобождения).*

**Ключевые слова:** витамины, минералы, микронутриенты, полигиповитаминоз, транспортеры, взаимодействие, раздельный прием.

Разнообразие витаминно-минеральных комплексов на российском фармацевтическом рынке диктует необходимость выявления препаратов с наибольшей биодоступностью компонентов с учетом данных о взаимодействии микронутриентов. Различные аспекты такого взаимодействия, а также способы его предотвращения, применяемые при производстве лекарственных форм, необходимо учитывать при назначении пациентам того или иного препарата для профилактики или коррекции полидефицита витаминов и минералов.

Витамины – необходимые для жизнедеятельности низкомолекулярные органические соединения, синтез которых у организмов данного вида отсутствует или ограничен (у человека – за исключением витамина D, который может синтезироваться в коже).

#### КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ

Все витамины подразделяются на 2 класса в зависимости от растворимости: жирорастворимые (липофильные) и водорастворимые (гидрофильные); к первым относятся витамины А, D, Е и К, ко вторым – все витамины группы В, витамины С и Н (биотин). Витамины не являются пластическим материалом; обладая высокой биологической активностью, они необходимы в очень небольших количествах. Почти все водорастворимые витамины, а также жирорастворимый витамин К являются коферментами биохимических реакций. Витамины А, D, Е регулируют работу генетического аппарата клетки. Выполняя функцию индукторов синтеза белков, жирорастворимые витамины уподобляются стероидным гормонам. Все жирорастворимые витамины – это структурные компоненты клеточных мембран с антиоксидантным действием. Кроме того, для каждого витамина характерна своя специфическая функция.

Водорастворимые витамины в тканях не накапливаются (за исключением витамина В<sub>12</sub>) и поэтому должны поступать в организм ежедневно. Жирорастворимые вита-

мины могут накапливаться в тканях. При передозировке витамины А и D проявляют токсичность [4].

Макро- и микроэлементы участвуют в обменных, синтетических процессах, в нервно-мышечной передаче, регуляции гормональной и ферментной активности, проявляют свойства антиоксидантов и т.д. [1].

Изменившиеся социально-экономические условия привели к необходимости более тщательного анализа витаминно-минерального состава продуктов питания и грамотной его коррекции. Увеличилась доля рафинированных и консервированных продуктов, обладающих меньшей витаминной ценностью [4].

К причинам гиповитаминозов относят недостаточное питание, заболевания пищеварительного тракта, изменение состава кишечной микрофлоры, применение некоторых препаратов (антидепрессантов, снижающих утилизацию витамина В<sub>2</sub>, противоопухолевых средств, вытесняющих фолиевую кислоту из фолатзависимых ферментов, холестеринснижающих препаратов, замедляющих всасывание витаминов А, В<sub>12</sub>, D, К, фолиевой кислоты, кальция, цинка). Также увеличивается потребность в витаминах в связи с повышенными физическими нагрузками, беременностью и т.д. [4, 12].

Нарушения витаминного статуса в настоящее время характеризуются полигиповитаминозом, отсутствием сезонности. У значительной части детей, беременных и кормящих женщин полигиповитаминоз сочетается с недостатком железа; дефицит микронутриентов наблюдается практически у всех групп населения. Недостаточное потребление витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> – основная причина развития синдрома гипергомоцистеинемии – фактора риска появления сердечно-сосудистой патологии [4].

Заболевания, являющиеся классическими признаками дефицита того или иного микронутриента, обнаруживают сравнительно редко. Однако, по данным Micronutrient Initiative и UNICEF, касающимся 80 стран, дефицит йода испытывает 10–15% населения; недостаток этого элемента в период беременности ежегодно приводит к рождению 20 млн детей с ментальными расстройствами. Дефицит железа наблюдается в развивающихся странах у 40–60% младенцев в возрасте 6–24 мес. Дефицит железа у взрослых настолько широко распространен, что влияет на работоспособность и приводит к значительным экономическим потерям, составляющим до 2% ВВП в странах, где дефицит железа наиболее выражен [29].

Данные масштабных эпидемиологических исследований структуры питания населения России подтверждают широкое распространение дефицита витаминов, макро- и микроэлементов – в первую очередь, железа, фтора, селена и особенно йода. Так, в Западно-Сибирском регионе РФ, по данным за 2006 г., тяжесть зубной эндемии с учетом нормативов ВОЗ (2003) расценивалась как умеренная в южных районах Тюменской области и как тяжелая – в автономных округах; повсеместно у школьников выявлялся латентный дефицит железа [5, 8].

При коррекции витаминно-минерального статуса микронутриенты

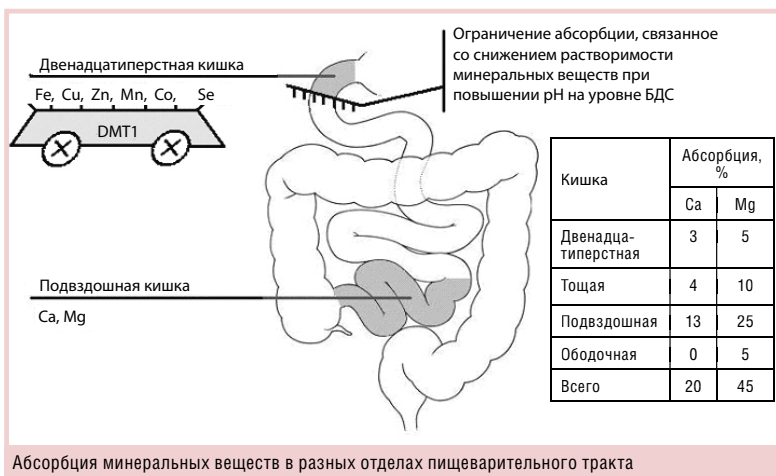
должны применяться в комплексе из-за часто встречающихся полигиповитаминоза, сочетанного дефицита нескольких макро- и микроэлементов, а также из-за разнообразных вариантов взаимодействий, в результате которых включение в метаболизм одного микронутриента ограничено из-за недостатка другого.

В условиях дефицита витамина А снижены абсорбция железа и его вовлечение в эритропоэз, что повышает риск развития железодефицитной анемии. При этом железо накапливается в печени и селезенке, что объясняется участием витамина А в синтезе эритропоэтина. Дефицит цинка ограничивает всасывание витамина А в кишечнике и его мобилизацию из печеночного депо [15, 19, 23].

Профилактика и коррекция дефицита витаминов и минералов должна основываться не только на их комплексном применении, но и на научно обоснованном выборе схем назначения, учитывающем фармакокинетическое, фармакодинамическое и фармацевтическое взаимодействие микронутриентов. Фармакокинетическое взаимодействие основано на способности витаминов, микро- и макроэлементов изменять абсорбцию друг друга.

Основной механизм всасывания веществ природного происхождения (витамины, аминокислоты и др.) – активный транспорт, требующий специализированных транспортных механизмов для переноса через мембрану энтероцитов полярных молекул, неорганических ионов, аминокислот, пиримидинов. Активный транспорт требует затрат энергии и характеризуется избирательностью, насыщаемостью, возможностью переноса против градиента концентрации; при этом возможна конкуренция веществ за общий транспортный механизм. Степень всасывания зависит от дозы препарата, возможно насыщение белков-переносчиков [10]. Для большинства переносчиков витаминов характерна высокая специфичность (например, Na-аскорбатный котранспортер), но существуют белки-транспортёры, для которых субстратами могут быть несколько витаминов (Na-зависимый мультивитаминный транспортер – SMVT, переносящий биотин, пантотеновую и липоевую кислоты). Наличие нескольких субстратов у белка-переносчика также может быть причиной их взаимодействия [9].

Жирорастворимые витамины (А, D, Е, К) переходят в водную среду лишь в составе мицелл, образующихся при эмульгировании желчью (солями желчных кислот) жиров в



проксимальном отделе тонкой кишки. Там же происходит всасывание витаминов в энтероциты с последующим внутриклеточным их высвобождением и транспортом в лимфу и кровь с помощью хиломикронов. Всасывание жирорастворимых витаминов (см. таблицу) происходит в основном путем пассивной диффузии и зависит от наличия жиров в хилусе [13].

Ионы металлов всасываются преимущественно путем активного транспорта, транспортеры для каждого из них изучены более или менее хорошо.

Трехвалентное железо, растворяясь в кислой среде желудка, в кишечнике при повышении внутрипросветного pH образует нерастворимые соли.  $Fe^{3+}$  частично превращается в  $Fe^{2+}$  с помощью ферроредуктазы щеточной каймы. На поверхности энтероцитов расположен транспортер двухвалентных металлов – divalent metal transporter (DMT1), переносящий  $Fe^{2+}$ . С помощью данного белка транспортируются также Co, Cu, Zn, Mn и другие двухвалентные металлы (но не кальций и магний), что обуславливает возможность взаимодействия между ними. Активность DMT1 максимальна в двенадцатиперстной кишке [20, 25, 27].

Взаимодействие микронутриентов может быть синергичным или антагонистичным. Синергизм – однонаправленное действие нескольких компонентов, обеспечивающее этой комбинации более выраженный фармакологический эффект, чем каждого компонента в отдельности. Антагонизм – отрицательное взаимодействие, взаимное ослаб-

ление полезных свойств элементов комплекса при их одновременном поступлении [9].

Классическим примером синергизма может служить улучшение всасывания кальция под влиянием витамина D. Это взаимодействие впервые стали учитывать в витаминных препаратах направленного действия для лечения остеопороза [9]. Известно, что аскорбиновая кислота является мощным стимулятором всасывания железа, а кальций значительно усиливает абсорбцию витамина  $B_{12}$ , поэтому целесообразно одновременное применение этих пар микронутриентов [2, 6].

Эффективность использования витаминно-минеральных комплексов повышается, если при их производстве учитываются вероятные фармацевтические и фармакокинетические взаимодействия входящих в состав компонентов.

Витамины и минералы, находясь в одной таблетке, могут снижать активность друг друга (фармацевтическое взаимодействие). Так, даже незначительное количество ионов железа, кобальта, меди, магния, никеля, свинца, кадмия оказывает каталитическое воздействие на окислительное разрушение многих витаминов. Витамин С в присутствии железа, меди и витамина  $B_1$  окисляет витамин  $B_{12}$  и разрушает фактор Кастла. Витамин С разрушает кобаламин и блокирует его абсорбцию после растворения таблетки в пищеварительном тракте [2, 3].

Фармакокинетическое взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов реализуется посред-

ством образования нерастворимых соединений, конкуренции на уровне транспортных систем кишечного эпителия, особенно если эти системы функционируют на ограниченной площади слизистой оболочки. Например, при образовании нерастворимых солей магния на формирующихся коллоидных частицах может адсорбироваться железо, в результате чего нарушается его абсорбция [8]. Установлено, что большинство двухвалентных металлов ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  и др.) конкурируют друг с другом за белок-переносчик DMT1, наибольшая функциональная активность которого проявляется в двенадцатиперстной кишке [20, 27]. Соли этих металлов диссоциируют в кислой среде желудка, но кристаллизуются при достижении в просвете  $pH \geq 7$ , что происходит в двенадцатиперстной кишке (см. рисунок) на уровне большого дуоденального соска (БДС), выводящего желчь и секрет

**Механизмы всасывания витаминов при приеме в профилактических дозах [10, 11]**

Витамин	Место всасывания	Полупериод всасывания, ч	Период полувыведения, ч	Механизм всасывания
$B_1$	Проксимальная часть тонкой кишки	1,0–1,5	3,0–6,0	При концентрациях: $>1$ мкмоль/л – пассивная диффузия; $<1$ мкмоль/л – активный транспорт
$B_2$	То же	1,1	$<5,0$	Активный транспорт
$B_3$	Желудок и проксимальная часть тонкой кишки	0,5	0,5–1,0	Низкие концентрации – облегченная диффузия; высокие – пассивная диффузия
$B_6$	Проксимальная часть тонкой кишки	1,0–3,0	6,0	Низкие концентрации – активный транспорт; высокие – пассивная диффузия
$B_{12}$	Дистальный отдел тонкой кишки	2,0–3,0	21,0–29,0	Активный транспорт
C	То же	0,5	16,0–24,0	Активный транспорт. В высоких концентрациях – пассивная диффузия
Фолиевая кислота	50% – проксимальная часть тонкой кишки	–	–	Активный транспорт
Биотин	Дистальный отдел тонкой кишки и частично толстая кишка	0,75	3,0	Облегченная диффузия
A	То же	4,0–6,0	–	Пассивная диффузия
D	Проксимальная часть тонкой кишки	Витамин $D_3$ – 1,5–3,0	$D_2$ – 24,0–48,0; $D_2$ – 2 нед; $D_3$ – 4,0–6,0	То же
E	То же	2,0–9,0	48,0	То же
K	То же	4,0–24,0	10,0–45,0	Пассивная и облегченная диффузия

поджелудочной железы, имеющие большую буферную емкость [14, 16–22, 24–28, 30]. Поэтому применяемое при производстве витаминно-минеральных комплексов включение конкурирующих двухвалентных металлов в гранулы с различным временем деструкции (что способствует топографическому ограничению контакта высвобождающихся компонентов) представляется необоснованным, так как абсорбция с помощью DMT1 более всего эффективна в коротком сегменте тонкой кишки. Наиболее рациональным способом предотвращения конкуренции субстратов DMT1 является их прием в разное время.

Есть данные, что железо снижает абсорбцию цинка (но не наоборот, хотя у цинка есть собственные транспортеры); пока этот феномен не имеет объяснения. Доказано снижение всасывания железа при его одновременном приеме с кальцием [1, 2, 6]. Кальций улучшает абсорбцию витамина B<sub>12</sub> [2, 6].

К сожалению, современные технологии производства витаминно-минеральных комплексов способны предотвращать фармацевтические и фармакокинетические взаимодействия лишь частично. Фармацевтические взаимодействия ограниченного числа компонентов можно предупредить, например, раздельным гранулированием смесей. Однако при большом количестве взаимодействующих витаминов и минералов, включаемых в состав 1 таблетки, такой подход затруднен [10].

Неоднократно предотвратить взаимодействие микронутриентов, связанное с конкуренцией за переносчики, пытались, применяя многослойные таблетки или разли-

чающиеся по скорости растворения гранулы. Однако при этом плохо учитывается ограниченность площадей всасывания большинства взаимодействующих микронутриентов. Так, неудачной оказалась попытка соединить в одном витаминно-минеральном комплексе железо, заключенное в труднорастворимом ядре таблетки, и двухвалентные металлы, размещаемые в растворимом внешнем слое: железо не успевало покинуть ядро при прохождении оптимальных для всасывания участков пищеварительного тракта [10, 11].

Таким образом, оптимальным, научно обоснованным и технологически приемлемым подходом в решении проблем фармацевтического и фармакокинетического взаимодействия компонентов витаминно-минеральных комплексов является раздельное (в разных таблетках и в разное время) применение микронутриентов-антагонистов и совместное применение синергистов.

*Список литературы на сайте: [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### INTERACTION OF MICRONUTRIENTS IN THE ABSORPTION OF COMPONENTS OF VITAMIN-MINERAL COMPLEXES

*S. Serebrova, MD*

*Institute of Clinical Pharmacology, Research Center for Examination of Medical Products, Russian Agency for Health Care Control*

*The components of vitamin-mineral complexes may compete for transporters, generate unabsorptive compounds, and degrade each other. The separate use of vitamins and minerals has some advantage over micronutrient granulation (different release rates).*

**Key words:** vitamins, minerals, micronutrients, polyhypovitaminosis, transporters, interaction, separate use.



Витаминно-минеральный комплекс

**АлфаВИТ®**  
**50+**

### Комплекс всех необходимых витаминов и минералов для людей старше 50 лет

- Состав разработан специально для людей старше 50 лет:
  - включены каротиноиды (лютеин, ликопин, бета-каротин) для профилактики возрастных заболеваний глаз;
  - повышено количество кальция для профилактики остеопороза, заболеваний суставов.
- Суточная доза витаминов и минералов разделена на 3 таблетки, что позволяет:
  - исключить отрицательные взаимодействия веществ;
  - увеличить усвоение активных компонентов на 30–50 %;
  - уменьшить вероятность развития аллергических реакций.
- Разделение приема полезных веществ во времени позволяет учесть как их фармацевтические, так и фармакокинетические взаимодействия.

Состав АЛФАВИТА 50+ соответствует  
рекомендациям геронтологов



[www.akvion.ru](http://www.akvion.ru)  
[www.alphavit.ru](http://www.alphavit.ru)

Победитель в категории «Витамины» исследования  
«Марка доверия» в 2007–2009 гг.

