

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА К И ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ

© В.А. Загайнова¹, О.Н. Беспалова²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Загайнова В.А., Беспалова О.Н. Противовоспалительные эффекты витамина К и здоровье женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 107–114. <https://doi.org/10.17816/JOWD685107-114>

Поступила: 21.08.2019

Одобрена: 23.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ В статье представлены современные данные научных исследований о множественных «неклассических» вне-коагуляционных эффектах витамина К, связанных с регуляцией ряда физиологических и патологических процессов в организме человека. Многочисленные исследования последних лет по изучению функции витамина К расширяют представления об участии этого микронутриента в различных биологических реакциях. Известно, что витамин К является коферментом реакции γ -карбоксилирования некоторых белков, необходимой для их активации и входящей в состав так называемого цикла витамина К. Ферменты цикла, метаболиты и витамин-К-зависимые белки определены и экспрессируются во многих клетках и тканях организма — коже, легких, печени, почках, эндотелии сосудов, нервной и костной тканях, в органах репродуктивной (эндометрий, яичники, плацента) и иммунной систем человека. Проанализированы основные механизмы действия витамина К посредством витамин-К-зависимых белков. Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований доказывают связь снижения уровня витамина К с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, уровнем общей смертности, риска развития инсулинорезистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета II типа, прогрессированием ревматоидного артрита, остеопороза. Напротив, повышенное потребление витамина К положительно влияет на иммунную, нервную системы, ряд соматических патологий, в том числе в сфере репродукции. Приведенные данные подтверждают мультифункциональную роль витамина К в различных органах и системах и перспективность дальнейших исследований в области определения уровня витамина К.

■ **Ключевые слова:** витамин К; витамин-К-зависимые белки; уровень витамина К; противовоспалительные эффекты; репродукция.

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF VITAMIN K AND WOMEN'S HEALTH

© V.A. Zagaynova¹, O.N. Bespalova²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zagaynova VA, Bespalova ON. Anti-inflammatory effects of vitamin K and women's health. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):107-114. <https://doi.org/10.17816/JOWD685107-114>

Received: August 21, 2019

Revised: September 23, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ This article presents the latest research data on the role of vitamin K in the implementation of its multiple “non-classical” extra-coagulation effects associated with the regulation of a number of physiological and pathological processes in the human body. In recent years, numerous studies have been performed on vitamin K function to better understand the effects of this micronutrient and its significance in various biological reactions. Vitamin K is well known to be a cofactor of the γ -carboxylation of a number of proteins, which is necessary for their activation and is part of the so-called vitamin K cycle. The cycle enzymes, metabolites and vitamin K-dependent proteins are identified and expressed in many cells and tissues of the human body: skin, lungs, liver, kidneys, vascular endothelium, nervous and bone tissues, reproductive (endometrium, ovaries, placenta) and immune systems. There were analyzed the main mechanisms of vitamin K action through vitamin K-dependent proteins. The results of epidemiological and experimental studies prove the association of reduced vitamin K levels with the increased risk of cardiovascular diseases, overall mortality, insulin resistance, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, progression of rheumatoid arthritis and osteoporosis. On the contrary, vitamin K increased intake has a positive effect on the immune and nervous systems, as well as on a number of other somatic pathologies, including breakdowns in the reproductive sphere. These data confirm the multifunctional role of vitamin K in various organs and systems of organism, presenting as high potential further studies in the field of determining vitamin K levels.

■ **Keywords:** vitamin K; vitamin K-dependent proteins; vitamin K level; anti-inflammatory effects; reproduction.

Витамин К (ВК) известен медицинской науке уже более 80 лет. Это групповое название ряда производных нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам, которые включают два природных витамера и один синтетический — ВК₁-филлохинон, ВК₂-менахинон и ВК₃-менадинон. Витамин К представляет собой кофермент для ВК-зависимой γ -глутаматкарбоксилазы, осуществляющей посттрансляционное карбоксилирование глутаминовой кислоты в полипептидных цепях некоторых белков [1]. Белки, для активации которых требуется данная реакция, являются ВК-зависимыми. Будучи карбоксилированными, они лучше секретируются клетками, накапливаются в тканях и могут выполнять свои биологические функции. В ходе реакции карбоксилирования появляются токсичные промежуточные соединения — свободные радикалы витамина К. В присутствии глутамата они превращаются в нетоксичный эпоксид витамина К, который восстанавливается в гидроксивитамин с помощью ВК-эпоксидредуктазы (VKOR) и хиноноксидредуктаз I и II типа (NQO1, NQO2). Данные последовательные реакции составляют цикл витамина К [2, 3].

В 1935 г. датский ученый Н. Дам впервые идентифицировал витамин К в качестве ключевого фактора свертывающей системы крови. В течение пятидесяти лет после его открытия считали, что роль витамина К в человеческом организме заключается только в коагуляционных эффектах. На сегодняшний день ферменты цикла, метаболиты и ВК-зависимые белки выявлены во многих тканях организма: печени, коже, легких, почках, эндотелии, нервной и костной тканях, органах репродуктивной (эндометрий, плацента, яичники) и иммунной систем, некоторых опухолевых клетках, что свидетельствует о мультифункциональном и полиорганном воздействии этого витамина [4, 5].

«Классический» дефицит витамина К, проявляющийся недостаточностью свертывающей системы крови, встречается достаточно редко. Однако данные литературы указывают на так называемый субклинический дефицит витамина К во внепеченочных тканях, связанный с его плейотропными эффектами [6]. При дефиците витамина К наблюдается недостаточное карбоксилирование белков с неполноценным формированием радикалов γ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-радикалы), вследствие чего функция протеинов нарушается, что способствует развитию ряда патологических состояний.

На сегодняшний день нет признанного золотого стандарта и единых методик определения уровня витамина К, при этом существуют современные высокоспецифичные методы, позволяющие выявлять дефицит этого витамина. Они основаны на определении плазменных концентраций «недостаточно γ -карбоксилированных белков»: PIVKAP (протеин, индуцируемый в отсутствие витамина К), ucOC (недостаточно карбоксилированный остеокальцин), dp-ucMGP (дефосфо-некарбоксилированный матричный Gla-белок) [7].

В современной литературе описан ряд положительных эффектов витамина К для людей всех возрастов. На настоящий момент мы не обладаем полной информацией о распространенности недостаточности витамина К среди различных популяций. Проведены клинические исследования в некоторых странах мира, свидетельствующие о высокой частоте дефицита витамина К среди определенных возрастных групп [8, 9]. По данным ряда исследователей, отмечается тенденция к повышению вышеуказанных маркеров с возрастом. Так, E. Theuwissen et al., изучая уровень витамина К у людей разного возраста, выявили, что наибольший дефицит витамина встречается у детей и взрослых старше 40 лет. Концентрация ucOC значительно повышается у женщин в постменопаузе по сравнению с репродуктивным возрастом [10].

Описаны результаты нескольких исследований среди групп женщин, указывающие на то, что потребность в витамине К увеличивается с возрастом [9, 11]. Возраст также влияет на усвоение витамина К — с течением времени оно снижается. Исследования J.T. Matschiner et al. показали, что женские половые гормоны способствуют выполнению карбоксилирующей функции витамином К, увеличивая протромбинообразование у кастрированных животных, а мужские — снижают образование протромбина в печени [12]. Японские ученые привели данные об уровнях витамина К при беременности. Так, T. Nishiguchi et al. в 2005 г. оценивали уровни витамина К путем определения PIVKAP у беременных ($n = 135$) на протяжении всего периода гестации [13]. У всех женщин уровни PIVKAP превышали пороговые допустимые показатели, при этом наблюдалось постепенное повышение уровней белка с увеличением срока беременности с максимумом в III триместре. Значительное повышение PIVKAP было обнаружено при тяжелой преэклампсии и преждевременной отслойке нормально расположенной

плаценты, в связи с чем был сделан вывод об ассоциации между уровнем PIVKAP и состоянием гиперкоагуляции.

Представленные в научных публикациях данные свидетельствуют, что недостаточная обеспеченность витамином К выступает фактором риска важнейших заболеваний человека. В связи с этим актуальными вопросами являются механизм действия ВК-зависимых белков и их роль в патогенезе нарушения функций некоторых органов и систем при ВК-дефицитных состояниях.

Эффекты витамина К

Основной эффект витамина К на сердечно-сосудистую систему заключается в ингибировании кальцификации сосудов путем воздействия на матриксные GLA-протеины (MGP) [14]. В 2004 г. J.M. Geleijnse et al. подтвердили, что активированные за счет реакции карбоксилирования ВК-зависимые белки ингибируют факторы роста группы костно-морфогенетических белков (BMP2), запускающих процесс преобразования гладких мышечных клеток в стенке сосуда в остеобласты и их дифференцировку, предотвращают осаждение кальция на сосудах, атеросклеротических бляшках [15]. В 2009 г. G. Gast et al., проведя широкомасштабное популяционное исследование, установили, что с повышением уровня витамина К снижается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца и, как следствие, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [16]. По данным Y.J. Hung et al., снижение плазменных концентраций ВК-зависимого белка Gas6 (Growth arrest-specific protein-6) связано с повышением риска повреждения сосудистой стенки, апоптозом клеток гладких мышц сосудов и эндотелия. Авторы объясняют этот эффект воздействием витамина на процессы митогенеза и воспаления [17].

В 2019 г. C. Silaghi et al. проанализировали данные о влиянии витамина К на функцию почек [18]. Они установили, что витамин К снижает кальцификацию почечных артерий, улучшает клубочковую фильтрацию, а его недостаточность широко распространена среди пациентов с хронической болезнью почек. Итальянские ученые H. Puzantian et al. подтвердили, что повышение концентрации dp-ucMGP (маркера недостаточности витамина К) ассоциировано с прогрессированием хронической болезни почек [19]. Результаты других исследований свидетельствуют, что терапия с использованием препаратов витамина К позволяет уменьшить гипертрофию клубочков, а также

мезангиальную пролиферацию за счет эффектов системы Gas6/TAM, тем самым замедлить прогрессирование хронической болезни почек. Перечисленные эффекты, по-видимому, также опосредованы митогенным и противовоспалительным влиянием белка Gas6 [20].

Доказаны эффекты витамина К на функцию нервной системы, что обобщено в работе G. Ferland. Витамин оказывает нейропротекторное действие, участвуя в биосинтезе сфинголипидов, процессах миелинизации, а также противовоспалительное и антиоксидантное действие [21]. Выявлено влияние витамина К на когнитивную функцию, его положительные эффекты при болезни Альцгеймера. Среди ВК-зависимых белков наибольшими нейротропными свойствами, реализуемыми в структурах нервной системы, обладает Gas6: он участвует в процессах миелинизации, хемотаксисе, митогенезе, клеточном росте, регуляции функции олигодендроцитов, шванновских клеток, микроглии [22]. Интересно, что экспрессия гена белка Gas6 наблюдается еще на ранних стадиях эмбриогенеза, что указывает на его роль в развитии нервной системы плода [21].

Витамин К оказывает также метаболические эффекты. В исследовании J.W.J. Beulens et al. показано, что длительный прием менахинона снижает риски развития сахарного диабета II типа [23]. В 2015 г. V. Dam et al. подтвердили, что повышение уровня витамина К влияет на снижение риска заболевания метаболическим синдромом [24]. Предполагают, что ВК₂ активирует остеокальцин, который способствует пролиферации бета-клеток поджелудочной железы и увеличению выработки инсулина. В 2016 г. Rehman et al. описали роль провоспалительных медиаторов, различных транскрипционных и метаболических путей в патогенезе развития инсулинорезистентности [25]. По их данным, такие цитокины, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), вовлечены в указанный процесс. В 2017 г. A. Dihingia et al. высказали гипотезу, что высокое содержание глюкозы может вызывать специфические посттрансляционные модификации Gas6, снижающие его сродство к рецептору Axl. Следовательно, нарушение взаимодействия Gas6/Axl вносит свой вклад в механизм развития инсулинорезистентности, нарушения метаболизма глюкозы и сосудистого воспаления [26].

Накоплены данные, свидетельствующие о противоопухолевых эффектах витамина К,

его роли при некоторых онкологических заболеваниях, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной и предстательной желез [27, 28]. В работе 2017 г. S. Dahlberg et al. описали ряд патогенетических механизмов действия витамина К на опухолевые клетки: связывание с рецептором SXR приводит к подавлению роста опухоли путем снижения экспрессии протоонкогена *c-Myc4*, что сопровождается замедлением клеточной пролиферации; уменьшение воспалительных сигналов, потенцирующих развитие опухолевого процесса за счет активирования ядерного фактора каппа В (NF-κB); подавление опухолевого роста путем воздействия на сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ; блокирование клеточного цикла путем подавления циклина D1; индукция апоптоза путем воздействия на каспазу-3; синтез цитотоксических активных форм кислорода [29].

По данным многочисленных исследований, витамин К₂ повышает минеральную плотность костей, что приводит к снижению риска переломов [30, 31]. Посредством реакции карбоксилирования витамин К активирует основной матриксный белок костной ткани — остеокальцин, после чего последний приобретает способность связываться с ионами кальция, гидроксиапатитом, что необходимо для минерализации кости. Помимо действия на активацию остеокальцина, витамин К₂ также способствует ингибированию функции и апоптозу остеокластов, увеличению количества и активности остеобластов [32].

Обнаружено, что витамин К также является важным звеном в патогенезе развития остеоартроза и ревматоидного артрита. Снижение уровня филлохинона плазмы крови связано с выраженностью проявлений остеоартрита, прогрессированием заболевания. При остеоартрозе в хрящевых тканях суставов повышена концентрация некарбоксилированной формы MGP, тогда как карбоксилированная форма содержится в тканях здорового хряща. В настоящее время активно изучают взаимодействие между воспалительными реакциями и патологическими процессами кальцификации. В исследовании S.C. Manolagas показана связь маркеров воспаления, таких как ИЛ-6 и С-реактивный белок, в регуляции костного метаболизма. Интерлейкин-6 синтезируется из остеобластов, моноцитов и Т-клеток, потенцирует дифференцировку и активацию остеокластов [33]. Согласно J.M. Koh et al. суще-

ствует обратная зависимость между уровнями С-реактивного белка и минеральной плотностью кости [34]. C.S.B. Viegas et al. в 2017 г. установили, что ВК-зависимый GLA-насыщенный белок (GLA-rich protein, GRP) действует как противовоспалительный агент на моноциты/макрофаги: подавляет синтез цитокинов ФНОα, ИЛ-1β и сигнальный путь NF-κB, играя роль эндогенного медиатора воспалительных реакций [35]. Витамин К₂ снижает выраженность воспаления при ревматоидном артрите за счет уменьшения уровней С-реактивного белка, апоптоза синовиальных клеток. Так, M.S. Abdel-Rahman et al. установили, что добавление витамина К₂ значительно снижает активность ревматоидного артрита, биохимические маркеры воспаления (СОЭ, С-реактивный белок, матричные металлопротеиназы) [36]. В исследовании Н. Okamoto показано, что витамин К₂ снижает пролиферацию синовиальных клеток за счет индукции апоптоза, ингибируя NF-κB, что приводит к подавлению воспаления в пораженных суставах [37].

Влияние витамина К на иммунную систему

В последнее десятилетие увеличилось количество сообщений об иммуномодулирующей функции витамина К, описаны его различные эффекты на иммунную систему. Наиболее изученным механизмом реализации противовоспалительных эффектов витамина К на сегодняшний день является его действие через белок Gas6. Белок Gas6 взаимодействует с тремя рецепторами семейства тирозинкиназы — семейства TAM (TYRO-3/Axl/Mer) с разным сродством: Axl-рецептор (обладает наибольшим сродством к Gas6), Tyro-3 и Mer. Для связывания Axl-рецептора и Gas6 необходимо ВК-зависимое гамма-карбоксилирование Axl-рецептора на поверхности клетки. На связывание рецептора и лиганда могут влиять ингибиторы витамина К и различные генетические мутации, связанные со снижением активности витамина [38]. Система Gas6/TAM выполняет ряд разнообразных функций, в том числе регулирует клеточное выживание, пролиферацию, миграцию, адгезию, агрегацию тромбоцитов, выделение воспалительных цитокинов, дифференцировку естественных киллеров (NK-клеток).

Рецепторы семейства TAM широко экспрессируются в клетках и тканях иммунной и репродуктивной систем. Например, в 2003 г. H.Y. Jiang et al. *in vitro* выявили экспрессию белка Gas6, рецепторов Rse и Mer в эндометрии,

децидуальных клетках и эмбрионах хомячков во время имплантации. Ученые предположили, что трансляция мРНК Gas6 происходит при физиологическом развитии беременности [39]. Американские исследователи G. Lemke и C. Rothlin продемонстрировали, что клетки иммунной системы человека экспрессируют ТАМ-рецепторы и их лиганды, идентифицируя их на антигенпрезентирующих клетках периферической крови, селезенки, тимуса и в лимфатических узлах [40]. В предыдущей работе ученых *in vitro* было обнаружено, что при дефиците ТАМ-рецепторов у животных появлялись признаки аутоиммунных заболеваний (сывороточные аутоантитела против ДНК, коллагеновые и антифосфолипидные антитела) на фоне выраженной гиперплазии и гипертрофии селезенки и лимфатических узлов. Это позволило провести определенную аналогию с аутоиммунными заболеваниями человека и предположить участие системы Gas6/ТАМ в их патогенезе [41].

Согласно исследованию I.K. Park et al. система Axl/Gas6 принимает участие в дифференцировке НК-клеток. Показано, что блокирование взаимодействия Axl/Gas6 значительно уменьшает абсолютное число и долю CD3⁺ и CD56⁺ НК-клеток, полученных из человеческих CD34⁺ клеток-предшественниц крови, культивируемых в присутствии ИЛ-15. Полученные клетки также в значительно меньших количествах экспрессировали интерферон-гамма или его транскрипционный фактор T-bet [42].

По данным Peterson, регуляторные Т-клетки (T-reg) способствуют подавлению клеточного иммунитета, и, следовательно, активация и/или увеличение количества T-reg клеток могут быть эффективны при некоторых аутоиммунных заболеваниях [43]. Существует мнение, что витамин К ослабляет опосредованный Т-клетками иммунитет за счет ингибирования пролиферации и индукции апоптоза активированных Т-клеток. Так, японские ученые H. Natanaka et al. в 2014 г. исследовали влияние метаболитов витамина К (витамина К₃, витамина К₅) на пролиферацию, апоптоз, выработку цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови человека, активированными конканавалином А. Выяснено, что витамин К₃ и витамин К₅ подавляют пролиферацию мононуклеарных клеток, способствуют апоптозу Т-клеток, ингибируют продукцию ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-10 [44].

Исследования последних лет подтверждают ингибирующее влияние препаратов витами-

на К на выработку некоторых провоспалительных цитокинов. В исследовании Framingham Offspring Study обнаружена обратная зависимость между уровнями витамина К и ИЛ-6 и ФНО α , а также уровнями С-реактивного белка [45]. В эксперименте японских ученых Y. Ohsaki et al., проведенного *in vitro*, добавление витамина К₁ значительно снижало экспрессию воспалительных маркеров у животных (ИЛ-6, ФНО α) [46].

Противовоспалительные эффекты витамина К в репродуктивной системе

Частота бесплодного брака в РФ ежегодно увеличивается, в связи с чем большой интерес вызывает поиск новых подходов, способных улучшить показатели общего и репродуктивного здоровья пациентов и повысить эффективность лечения бесплодия. По данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», в настоящее время в РФ практически нет беременных, адекватно обеспеченных всеми витаминами и микроэлементами. С учетом широкого распространения полигиповитаминозных состояний у женщин, готовящихся к материнству, беременных и кормящих, особое значение приобретает как прегравидарная подготовка, так и профилактика возможных осложнений беременности.

На сегодняшний день отсутствуют данные о частоте дефицита витамина К среди женщин репродуктивного возраста на территории РФ. Однако появляется все большее количество научных работ, подтверждающих наличие ферментов цикла витамина К и ВК-зависимых белков в репродуктивных органах человека: в эндометрии, ткани яичников, плаценте [47].

Появились данные о возможном влиянии витамина К на эмбриогенез, качество эмбрионов, процессы имплантации [48–50]. Была также выявлена связь между ВК-зависимыми белками и некоторыми акушерскими осложнениями, исходами беременности [50–52]. В работе московских репродуктологов показано влияние витамина К на эффективность протоколов ЭКО [53, 54].

Научных работ, посвященных изучению влияния противовоспалительных эффектов витамина К на репродуктивную систему, недостаточно. Согласно данным исследований китайских ученых Feng-Chih Kuo et al. значения уровня белка Gas6 в плазме крови коррелируют с выраженностью абдоминального ожирения, инсулинорезистентностью, маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции у жен-

щин. Авторы предложили использовать белок Gas6 в качестве потенциального маркера общей воспалительной реакции у женщин [55].

Исследование китайских ученых D. Chen et al. *in vitro* доказывает влияние витамина К на эмбриогенез путем воздействия фермента цикла витамин К – NQO2 на окислительный стресс. Была обнаружена высокая экспрессия белка NQO2 в ооцитах самок мышей во время мейоза: распределение NQO2 на ядерной мембране, хромосомах и мейотических веретенах микротрубочек. NQO2 опосредует увеличение реактивных форм кислорода, отрицательно влияет на рост и развитие ооцитов мышей. Ингибирование данного фермента имеет обратные свойства: положительно действует на развитие ооцитов, потенцируя их созревание и развитие [56]. Авторы предположили, что уровень экспрессии NQO2 может быть индикатором терапии для некоторых репродуктивных заболеваний, например бесплодия.

Исследования S. Fatemeh et al. по влиянию витамина К на развитие эмбрионов животных показало, что добавка экзогенного витамина К₂ значительно снижает производство реактивных форм кислорода и улучшает экспрессию эмбриональных генов, которые благотворно влияют на качество бластоцист *in vitro* и увеличивают шансы на выживаемость эмбрионов [48]. Ученые продемонстрировали, что добавка витамина К₂ к среде культивирования на стадии бластоцисты *in vitro* уменьшает продукцию H₂O₂, увеличивает экспрессию генов митохондриями, таким образом улучшает качество эмбрионов. Результаты подтверждают, что добавление питательной среды с витамином К₂ перед и после витрификации увеличивает общую способность бластоцист к выживанию *in vitro*.

Интересные данные представили турецкие ученые в 2016 г.: они изучали плазменные уровни Gas6 и полиморфизма его генов в патогенезе преэклампсии, учитывая влияние данного белка на эндотелий сосудов и воспалительные процессы. При сравнении образцов крови пациентов с преэклампсией и без было установлено, что концентрации плазменного Gas6 значительно ниже в группе пациентов с преэклампсией [51]. Описана также возможная роль белка в развитии невынашивания беременности [52].

Заключение

На основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы показано, что витамин К принимает участие в широком спектре

важных биологических реакций в организме человека. Витамин-К-зависимые белки идентифицированы почти во всех тканях организма. Описано 14 витамин-К-зависимых белков. Витамин К оказывает множество внекоагуляционных эффектов. Многочисленные исследования доказывают его выраженное противовоспалительное, антиапоптотическое действие, способность регулировать клеточный иммунитет.

Доказано участие витамина К в заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата, почек. Витамин К влияет на развитие сахарного диабета, метаболического синдрома и инсулинорезистентности; оказывает клинически подтвержденное противоопухолевое действие.

Витамин К выполняет важные функции по регулированию работы иммунной системы и репродуктивного здоровья человека. Влияние витамина К возможно на этапах до и после момента имплантации, на эмбриогенез, течение беременности и ее исходы.

Собрана большая доказательная база о влиянии витамина К на качество эмбрионов *in vitro*. Установлено, что добавки витамина К улучшают качество эмбрионов и повышают их выживаемость.

На сегодняшний день еще малоизучены оптимальные сывороточные уровни витамина К в репродуктивном периоде и во время гестации, а также их роль на каждом этапе планирования и течения беременности.

Литература

1. Shearer MJ, Okano T. Key pathways and regulators of vitamin K function and intermediary metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2018;38(1):127-151. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051741>.
2. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1873-1878. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01419.x>.
3. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):789-799. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0783>.
4. Suttie J. Vitamin K in health and disease. Boca Raton: CRC Press; 2009.
5. Schwalfenberg GK. Vitamins K₁ and K₂: The emerging group of vitamins required for human health. *J Nutr Metab.* 2017;2017:1-6. <https://doi.org/10.1155/2017/6254836>.
6. Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: Protector of bone health and beyond? *Nutrition.* 2006;22(7-8):845-852. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.05.003>.

7. Shea M, Booth S. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. *Nutrients*. 2016;8(1):8. <https://doi.org/10.3390/nu8010008>.
8. Santorino D, Siedner M, Mwanga-Amumpaire J, et al. Prevalence and predictors of functional vitamin K insufficiency in mothers and newborns in Uganda. *Nutrients*. 2015;7(10):8545-8552. <https://doi.org/10.3390/nu7105408>.
9. Kim M, Kim H, Sohn C. Relationship between vitamin K status, bone mineral density, and hs-CRP in young Korean women. *Nutr Res Pract*. 2010;4(6):507. <https://doi.org/10.4162/nrp.2010.4.6.507>.
10. Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LAJLM, et al. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct*. 2014;5(2):229-234. <https://doi.org/10.1039/c3fo60464k>.
11. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Vitamin K status of healthy Japanese women: Age-related vitamin K requirement for γ -carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(2):380-386. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.380>.
12. Matschiner JT, Willingham AK. Influence of sex hormones on vitamin K deficiency and epoxidation of vitamin K in the rat. *J Nutr*. 1974;104(6):660-665. <https://doi.org/10.1093/jn/104.6.660>.
13. Nishiguchi T, Matsuyama K, Kobayashi T, Kanayama N. Des-gamma-carboxyprothrombin (PIVKA-II) levels in maternal serum throughout gestation. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(03):351-355. <https://doi.org/10.1055/s-2005-872443>.
14. Gröber U, Reichrath J, Holick MF, Kisters K. Vitamin K: An old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol*. 2015;6(1):e968490. <https://doi.org/10.4161/19381972.2014.968490>.
15. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam study. *J Nutr*. 2004;134(11):3100-3105. <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3100>.
16. Gast GCM, de Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(7):504-510. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.004>.
17. Hung YJ, Lee CH, Chu NF, Shieh YS. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunction. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1840-1844. <https://doi.org/10.2337/dc09-1073>.
18. Silaghi C, Ilyés T, Filip V, et al. Vitamin K dependent proteins in kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1571. <https://doi.org/10.3390/ijms20071571>.
19. Puzantian H, Akers SR, Oldland G, et al. Circulating dephospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with kidney dysfunction and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2018;31(9):988-994. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy079>.
20. Yanagita M. The role of the vitamin K-dependent growth factor Gas6 in glomerular pathophysiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(4):465-470. <https://doi.org/10.1097/O1.mnh.0000133981.63053.e9>.
21. Ferland G. Vitamin K and the nervous system: An overview of its actions. *Adv Nutr*. 2012;3(2):204-212. <https://doi.org/10.3945/an.111.001784>.
22. Goudarzi S, Rivera A, Butt AM, Hafizi S. Gas6 promotes oligodendrogenesis and myelination in the adult central nervous system and after lysolecithin-induced demyelination. *ASN Neuro*. 2016;8(5):175909141666843. <https://doi.org/10.1177/1759091416668430>.
23. Beulens JWJ, van der A DL, Grobbee DE, et al. Dietary phyloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1699-1705. <https://doi.org/10.2337/dc09-2302>.
24. Dam V, Dalmeijer GW, Vermeer C, et al. Association between vitamin K and the metabolic syndrome: A 10-year follow-up study in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2472-2479. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4449>.
25. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>.
26. Dihingia A, Kalita J, Manna P. Implication of a novel Gla-containing protein, Gas6 in the pathogenesis of insulin resistance, impaired glucose homeostasis, and inflammation: A review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:74-82. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.026>.
27. Jinghe X. Vitamin K and hepatocellular carcinoma: The basic and clinic. *World J Clin Cases*. 2015;3(9):757. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i9.757>.
28. Dasari S, Ali SM, Zheng G, et al. Vitamin K and its analogs: Potential avenues for prostate cancer management. *Oncotarget*. 2017;8(34). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17997.b>.
29. Dahlberg S, Ede J, Schött U. Vitamin K and cancer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8):555-567. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1379090>.
30. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and bone metabolism: A review of the latest evidence in preclinical studies. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-8. <https://doi.org/10.1155/2018/4629383>.
31. Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, Martino HSD. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;57(18):3959-3970. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1211616>.
32. Yamaguchi M. Regulatory mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. *ChemInform*. 2007;38(14). <https://doi.org/10.1002/chin.200714269>.
33. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*. *Endocr Rev*. 2000;21(2):115-137. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>.
34. Koh J-M, Khang Y-H, Jung C-H, et al. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: Evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16(10):1263-1271. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1840-5>.
35. Garcia de Frutos P, Viegas CSB, Costa RM, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: Implications for calcification-related chronic inflammatory diseases. *Plos One*. 2017;12(5):e0177829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177829>.

36. Abdel-Rahman MS, Alkady EAM, Ahmed S. Menaquinone-7 as a novel pharmacological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: A clinical study. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:273-278. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.06.014>.
37. Okamoto H. Vitamin K and rheumatoid arthritis. *IUBMB Life.* 2008;60(6):355-361. <https://doi.org/10.1002/iub.41>.
38. Bellido-Martín L, Fernández-Fernández L, García de Frutos P. Growth arrest-specific gene 6 (GAS6). *Thromb Haemost.* 2017;100(10):604-610. <https://doi.org/10.1160/th08-04-0253>.
39. Jiang HY, Wek SA, McGrath BC, et al. Phosphorylation of the α subunit of eukaryotic initiation factor 2 is required for activation of NF- κ B in response to diverse cellular stresses. *Mol Cell Biol.* 2003;23(16):5651-5663. <https://doi.org/10.1128/mcb.23.16.5651-5663.2003>.
40. Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(5):327-336. <https://doi.org/10.1038/nri2303>.
41. Lu Q. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the tyro 3 family. *Science.* 2001;293(5528):306-311. <https://doi.org/10.1126/science.1061663>.
42. Park I-K, Giovenzana C, Hughes TL, et al. The Axl/Gas6 pathway is required for optimal cytokine signaling during human natural killer cell development. *Blood.* 2009;113(11):2470-2477. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-157073>.
43. Peterson RA. Regulatory T-Cells: Diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicol Pathol.* 2012;40(2):186-204. <https://doi.org/10.1177/0192623311430693>.
44. Hatanaka H, Ishizawa H, Nakamura Y, et al. Effects of vitamin K₃ and K₅ on proliferation, cytokine production, and regulatory T cell-frequency in human peripheral-blood mononuclear cells. *Life Sci.* 2014;99(1-2):61-68. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.01.068>.
45. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, et al. Vitamin K and vitamin D status: Associations with inflammatory markers in the framingham offspring study. *Am J Epidemiol.* 2007;167(3):313-320. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm306>.
46. Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, et al. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2014;70(4):926-932. <https://doi.org/10.1271/bbb.70.926>.
47. Friedman P, Hauschka P, Shia M, Wallace J. Characteristics of the vitamin K-dependent carboxylating system in human placenta. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1979;583(2):261-265. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(79\)90433-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(79)90433-1).
48. Sefid F, Ostadhosseini S, Hosseini SM, et al. Vitamin K₂ improves developmental competency and cryo-tolerance of *in vitro* derived ovine blastocyst. *Cryobiology.* 2017;77:34-40. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2017.06.001>.
49. Jiang HY, Lee KH, Schneider C, et al. The growth arrest specific gene (*gas6*) protein is expressed in abnormal embryos sired by male golden hamsters with accessory sex glands removed. *Anat Embryol.* 2001;203(5):343-355. <https://doi.org/10.1007/s004290100159>.
50. Morelli M, Misaggi R, Di Cello A, et al. Tissue expression and serum levels of periostin during pregnancy: A new biomarker of embryo-endometrial cross talk at implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175:140-144. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.027>.
51. Stepan H, Richter J, Kley K, et al. Serum levels of growth arrest specific protein 6 are increased in preeclampsia. *Regul Pept.* 2013;182:7-11. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.12.013>.
52. Eroglu M, Ozakrinar O, Turkgeld I, et al. Plasma levels of growth arrest specific protein 6 are increased in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(10):1554-1558.
53. Хечумян Л.П., Калинина Е.А., Донников А.Е., и др. Ассоциация уровня витамина К в крови и полиморфизма генов детоксикации с исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 80–85. [Khechumyan LR, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Association of blood vitamin K level and polymorphism of detoxification genes with the outcomes of an assisted reproductive technology program. *Akush Ginekol (Mosk).* 2018;(11):80-85 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.11.80-85>.
54. Хечумян Л.П., Калинина Е.А., Донников А.Е., и др. Роль витамина К-зависимого белка периостина в предикции эффективности программы вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 28–32. [Khechumyan LR, Kalinina EA, Donnikov AE, et al. Role of the vitamin K-dependent protein periostin in predicting the effectiveness of an assisted reproductive technology program. *Akush Ginekol (Mosk).* 2017;(7):28-32. (In Russ.)]. [doi:10.18565/aig.2017.7.28-32](https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.28-32).
55. Kuo F-C, Hung Y-J, Shieh Y-S, et al. The levels of plasma growth arrest-specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):304-309. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.057>.
56. Chen D, Li X, Liu X, et al. NQO2 inhibition relieves reactive oxygen species effects on mouse oocyte meiotic maturation and embryo development†. *Biol Reprod.* 2017;97(4):598-611. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox098>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Валерия Алексеевна Загайнова — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: zagaynovav.al.52@mail.ru.

Олеся Николаевна Беспалова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>. E-mail: shiggerra@mail.ru.

Valeria Alekseyevna Zagaynova — Clinical Resident. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zagaynovav.al.52@mail.ru.

Olesya N. Bepalova — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Research. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>. E-mail: shiggerra@mail.ru.