

УДК 615.356

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.65.35.014>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОДОСТУПНОСТИ БАД И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D

Т.С. Гутнова, старший лаборант кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

tgutnova@mail.ru

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Пятигорского ГНИИК ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, г. Пятигорск

pozdniackow.dmitry@yandex.ru

По сравнению с другими известными витаминами витамин D уникален по своей физиологической роли. Во многом это связано с небольшим количеством источников данного витамина. Например, эргокальциферол (витамин D₂) синтезируется в результате УФ-облучения эргостерина – стероида, обнаруженного в некоторых растениях, но в основном в грибах. Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется из 7-дегидрохолестерина под влиянием УФ-облучения (290–320 нм). На первой стадии в коже образуется превитамин D₃, который в дальнейшем подвергается термической изомеризации с образованием витамина D₃. Кроме того, витамин D₃ присутствует в продуктах питания (яичные желтки и жирная рыба), обогащенных продуктах питания (маргарин и сухие завтраки, которые обычно обогащены витамином D₂) и витаминных биологически активных добавках (доступны оба витамина – D₂ и D₃). Таким образом, в рамках типичного образа жизни люди получают достаточное количество витаминов D₂ и D₃ из разных источников.

Ключевые слова: эргокальциферол, холекальциферол, биодоступность, метаболизм,

фармакодинамика, фармакокинетика, фармакокинетические параметры

Витамин D играет важную роль в поддержании оптимального здоровья человека, что было отражено в многочисленных исследованиях. Chiang et al. (2017) в метаанализе продемонстрировали, что применение добавок витамина D₃ спортсменами от 18 до 45 лет курсом от 4 недель до 6 месяцев в дозах от 600 до 5000 международных единиц (МЕ) в день приводило к повышению выносливости скелетных мышц [5].

В другом метаанализе Reid et al. (2014), посвященном изучению рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности применения добавок витамина D₃ с целью повышения минеральной плотности костей, было найдено шесть РКИ со значительной пользой, два со значительным вредом, а остальные были незначительными. Только одно исследование показало значительную эффективность, при этом средняя доза витамина D₃ равнялась 800 МЕ [6,7].

Метаанализ наблюдательных исследований выявил обратную корреляцию уровня

25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с заболеваемостью 12 типами рака. Анализ заболеваемости показал, что при достижении концентрации 80 нг/мл 25-гидроксивитамина D уровень заболеваемости раком может уменьшиться на $70 \pm 10\%$ [8].

Необходимо подчеркнуть высокую роль витамина D в лечении инфекционных заболеваний и при постинфекционной реабилитации. Например, Caragnano et al. (2020) обнаружили высокую распространенность дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 с острой дыхательной недостаточностью [9–11].

Оптимальная концентрация витамина D необходима и для функционирования сердечно-сосудистой системы. Savanelli et al. (2014) сообщают, что дефицит витамина D – важнейший предиктор распространенности дислипидемии и гипертонии у пациентов с ишемической болезнью сердца [12,13].

Таким образом, высокое медицинское значение витамина D предопределяет необходимость поддержания его оптимальной концентрации в организме, чего можно добиться посредством рационального применения добавок, содержащих витамин D.

Цель исследования: провести сравнительную оценку фармакокинетических и фармакодинамических свойств нескольких наименований БАД, содержащих витамин D, в сравнении с лекарственным препаратом витамина D.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение фармакокинетических параметров (AUC , C_{max} и степень биодоступности) витамин D-содержащих БАД в сравнении с лекарственным препаратом витамина D у крыс обоего пола.

2. Оценить влияние витамин D-содержащих БАД и лекарственного препарата витамина D на изменение содержания витамина D в сыворотке крови крыс при курсовом применении.

3. Оценить влияние витамин D-содержащих БАД и лекарственного препарата вита-

мина D на изменение содержания витамина D и кальция в сыворотке крови крыс при курсовом применении в условиях дефицита витамина D.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные и их содержание

Исследование выполнено на 240 половозрелых крысах Wistar обоего пола (120 самцов и 120 самок), массой тела 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская обл.). Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали общепринятым нормам экспериментальной этики (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Исследуемые объекты

В качестве изучаемых объектов в данном исследовании выступали: лекарственный препарат Аквадетрим, водный раствор (фармацевтический завод АО «ПОЛЬФАРМА»), БАД Детримакс Актив, масляный раствор (CURTIS HEALTH S. A., Польша), БАД Солгар Витамин D3 (Solgar, США), БАД Эвалар Витамин D3 (ЗАО «Эвалар», Россия), БАД Витамир Витамин D3 (ООО «Квадрат-С, Россия» [14]. Вводимая доза витамина D рассчитана с учетом потребности животных в витамине D и составляла 36 мкг/кг, что эквивалентно 230 МЕ/кг массы для человека. Способ введения: перорально, через атравматичный зонд [15]. Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе оценивали изменение фармакокинетических параметров анализируемых витамин D-содержащих средств после их однократного введения. В ходе каждого экспериментального блока были сформированы следующие экспериментальные группы (крысы – самцы и самки):

- группа 1 ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Аквадетрим водный раствор (далее – Аквадетрим);
- группа 2 ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Детримакс Актив масляный раствор (далее – Детримакс);
- группа 3 ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Солгар Витамин D₃ (далее – Солгар);
- группа 4 – ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Эвалар Витамин D₃ (далее – Эвалар);
- группа 5 – ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Витамир Витамин D₃ (далее – Витамир).

На первом этапе определяемыми параметрами выступали: площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) исходя из временных интервалов 15 мин.; 30 мин.; 60 мин.; 120 мин.; 180 мин.; 240 мин.; 300 мин.; 360 мин.; 420 мин.; 480 мин. после введения, максимальная концентрация витамина D (C_{max}) и биодоступность (%). Забор крови осуществляли из подъязычной вены (на первом этапе через промежутки времени: 15 мин.; 30 мин.; 60 мин.; 120 мин.; 180 мин.; 240 мин.; 300 мин.; 360 мин.; 420 мин.; 480 мин.; на втором этапе – на 0-й; 5-й, 10-й, 20-й и 30-й день эксперимента) в стерильные пробирки типа «Эппендорф» с цитратным наполнением. Кровь центрифугировали 15 мин. при 4°C и ускорении 1000g. Полученную сыворотку удаляли для проведения исследования.

В работе содержание витамина D оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали наборы реактивов производства компании Cloud clone (Хьюстон, США). Ход анализа и подготовка биологического материала соответствовали инструкции производителя, прилагаемой к набору. Считывание результатов осуществляли с применением полуавтоматического планшетного ИФА-ридера F50 (Tecan, Австрия). Обработку входящего сигнала производили в системе Magellan 50.

Расчет определяемых показателей.

Статистический анализ

Биодоступность витамина D определяли как отношение детектируемой в сыворотке крови концентрации витамина к введенной дозе, выраженной в процентах. AUC, нг/мин, рассчитывали методом трапеций, C_{max} , нг/мл, оценивали исходя из полученных значений содержания витамина D в сыворотке крови. Все тесты выполнены минимально в трехкратном повторении. Статистическую обработку полученных результатов производили с применением пакета статистического анализа Statplus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Данные выражали в виде $M \pm SD$. Нормальность распределения оценивали в тесте Шапиро – Уилка. Дальнейший статистический анализ результатов исследования осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с посттестом Ньюмена – Кейлса или в тесте Краскелла – Уолиса с постпроцессингом в тесте Данна. Сравнение показателей с группой интактных животных осуществляли в тесте Даннета. Сравнение зависимых выборок осуществляли с применением критерия Уилкоксона. Отличия между экспериментальными группами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные фармакокинетические параметры при введении крысам-самцам анализируемых средств, содержащих витамин D₃, представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, наиболее оптимальная фармакокинетика витамина D₃ отмечена при введении крысам-самцам препарата Аквадетрим. При этом у животных, получавших Аквадетрим, AUC превосходила таковую в случае применения БАД Солгар, Детримакс, Эвалар и Витамир на 52,0% ($p < 0,05$);

Таблица 1

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ВВЕДЕНИИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ КРЫСАМ-САМЦАМ

Показатель	AUC, нг/мин	C _{max} , нг/мл	БД, %
Аквадетрим	5603895±15763#	29208,3±498,7#	81,1±3,9#
Солгар	3686026±22715#*	23184,7±120,4#	63,8±2,4#*
Детримакс	3540620±23704#*	23101,1±303#	64,2±3,6#*
Эвалар	3501115±19169#*	15044,7±325,3#	41,8±3,6#*
Витамир	1949442±23931	9999±253	27,8±2,6

Примечание: * – достоверно относительно группы животных, получавшей Аквадетрим (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); # – достоверно относительно группы животных, получавшей Витамир (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$)

58,3% ($p < 0,05$); 30,1% ($p < 0,05$) и 187,5% ($p < 0,05$) соответственно. Аналогично изменялась Стах: на фоне введения Аквадетрима данный показатель был выше, чем при применении БАД Солгар, на 26,0% ($p < 0,05$); Детримакс – на 26,4% ($p < 0,05$); Эвалар – на 94,1% ($p < 0,05$) и Витамир – 192,1% ($p < 0,05$). Биодоступность витамина D₃ у крыс-самцов, получавших Аквадетрим, была выше таковой у животных, которым вводили БАД Солгар, Детримакс, Эвалар и Витамир на 27,1% ($p < 0,05$); 26,3% ($p < 0,05$); 94,0% ($p < 0,05$) и 191,7% ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что между группами животных, получавших БАД Солгар, Детримакс и Эвалар, достоверных отличий анализируемых фармакокинетических параметров не установлено, тогда как в случае применения БАД Витамир наблюдались статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие показатели AUC, Стах, а также биодоступности (табл. 1).

Изменение некоторых фармакокинетических параметров витамин D₃-содержащих средств у крыс-самок

Полученные фармакокинетические параметры при введении крысам-самкам исследу-

емых объектов, содержащих витамин D₃, представлены в табл. 2.

Как видно из результатов, представленных в табл. 2, у крыс-самок, которым вводили Аквадетрим, значение AUC было выше такового у животных, получавших Солгар, на 54,3% ($p < 0,05$); Детримакс – на 54,5% ($p < 0,05$); Эвалар – 73,5% ($p < 0,05$) и Витамир – на 231,9% ($p < 0,05$). Также стоит отметить, что на фоне введения Аквадетрима C_{max} превосходила аналогичные показатели в группах животных, которым вводили Солгар, Детримакс, Эвалар и Витамир на 27,0% ($p < 0,05$); 25,3% ($p < 0,05$); 92,0% ($p < 0,05$) и 419,4% ($p < 0,05$) соответственно. Максимальная биодоступность витамина D₃ у крыс-самок зафиксирована при применении лекарственного препарата Аквадетрим, при этом данный показатель был выше, чем у животных, получавших Солгар, на 27,1% ($p < 0,05$); Детримакс – на 25,3% ($p < 0,05$); Эвалар – на 92,0% ($p < 0,05$) и Витамир – на 418,3% ($p < 0,05$).

Достоверных отличий фармакокинетических параметров в группах крыс-самок, которым вводили БАД Солгар, Детримакс и Эвалар, не наблюдалось. При применении БАД Витамир значение AUC было ниже, чем в случае

Таблица 2

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ВВЕДЕНИИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ КРЫСАМ-САМКАМ

Показатель	AUC, нг/мин	C _{max} , нг/мл	БД, %
Аквадетрим	4649843±19258#	28538,5±391,5#	79,3±4,4#
Солгар	3014279±16860#*	22470,5±488,7#*	62,4±4,7#*
Детримакс	3009572±14032#*	22774,3±328,8#*	63,3±3,2#*
Эвалар	2680212±10510#*	14862,2±233,1#*	41,3±3,4#*
Витамир	1400842±18870	5494,8±226,9	15,3±3,7

Примечание: * – достоверно относительно группы животных, получавшей Аквадетрим (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); # – достоверно относительно группы животных, получавшей Витамир (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$)

применения БАД Солгар, Детримакс и Эвалар, на 75,5% ($p < 0,05$); 75,9% и 63,0% ($p < 0,05$) соответственно. Кроме того, у животных, которым вводили Витамир, C_{max} и биодоступность уменьшились в сравнении с группами крыс-самок, получавших Солгар, соответственно на 75,5% ($p < 0,05$) и 74,9% ($p < 0,05$); Детримакс – на 75,9% ($p < 0,05$) и 75,8% ($p < 0,05$); Эвалар – 63,0% ($p < 0,05$) и 63,1% ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что наиболее оптимальными фармакокинетическими параметрами при однократном введении крысам обоего пола обладает лекарственный препарат Аквадетрим. Среди анализируемых БАД самые низкие показатели AUC, C_{max} и степени биодоступности получены при введении животным БАД Витамир.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chau Y.Y. Vitamin D in chronic kidney disease / Y.Y. Chau, J. Kumar // *Indian J. Pediatr.* – 2012. –

№79(8). – P. 1062–1068. DOI: 10.1007/s12098-012-0765-1.

2. Bouillon R. Vitamin D status in Africa is worse than in other continents / R. Bouillon // *Lancet Global Health.* – 2020. – 8(1). – P. 20–21. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30492-9

3. Kulda V. Metabolizmus vitaminu D [Vitamin D metabolism] / V. Kulda // *Vnitr. Lek.* 2012. – №58(5). – P. 400–404.

4. Tripkovic L. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis / L. Tripkovic, H. Lambert, K. Hart, C.P. Smith et al. // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2012. – №95 (6). – P. 1357–64. DOI: 10.3945/ajcn.111.031070.

5. Chiang C.M. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review / C.M. Chiang, A. Ismaeel, R.B. Griffis, S. Weems // *J. Strength. Cond. Res.* – 2017. – №31(2). – P. 566–574. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001518

6. Reid I.R. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis / I.R. Reid, M.J. Bolland, A. Grey // *Lancet.* – 2014. – №383(9912). – P. 146–155. doi:10.1016/S0140-6736(13)61647-5

7. Jones G. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D / G. Jones, D.E. Prosser, M. Kaufmann // *J. Lipid. Res.* – 2014. – №55. – P. 13–31. DOI: 10.1194/jlr.R031534
8. Muñoz A. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms / A. Muñoz, W.B. Grant // *Nutrients.* – 2022. – №14(7). – P. 1448. DOI: 10.3390/nu14071448
9. Carpagnano G.E. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 / G.E. Carpagnano, Di V. Lecce, V.N. Quaranta, A. Zito et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021. – 44(4). – P. 765–771. DOI: 10.1007/s40618-020-01370-x.
10. Ghelani D. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence / D. Ghelani, S. Alesi, A. Mousa // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – № 22(19). – P. 10559. <https://doi.org/10.3390/ijms221910559>
11. Glinsky G. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells / G. Glinsky // *Biomedicines.* – 2020. – 8. – 129. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050129>
12. Savanelli M.C. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? / M.C. Savanelli, E. Scarano, G. Muscogiuri et al. // *Endocrine.* – 2016. – № 52(1). – P. 111–119. DOI: 10.1007/s12020-015-0779-3
13. Reid I.R. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis / I.R. Reid, M.J. Bolland, A. Grey // *Lancet.* – 2014. – №383(9912). – P. 146–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5
14. Российская ассоциация эндокринологов. ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России. Клинические рекомендации “Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика”. – Москва, 2015. – 75 с.
15. Saande C.J. Dietary Whole Egg Consumption Attenuates Body Weight Gain and Is More Effective than Supplemental Cholecalciferol in Maintaining Vitamin D Balance in Type 2 Diabetic Rats. / C.J. Saande, S.K. Jones, K.E. Hahn, C.H. Reed, M.J. Rowling, K.L. Schalinske // *J. Nutr.* – 2017. – №147(9). – P. 1715–1721. DOI: 10.3945/jn.117.254193

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE BIOAVAILABILITY OF DIETARY SUPPLEMENTS AND VITAMIN D DRUGS

T.S. Gutnova¹, D.I. Pozdnyakov²

¹ North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russia, Vladikavkaz, Russia

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Pyatigorsk, Russia

Vitamins D₂ and D₃ act as prohormones (they do not have biological activity), and the only difference between them lies in the structure of their side chains, and thus these vitamins theoretically act on targets in an identical way. It is worth noting that the rate of reactions is under the homeostatic control of parathyroid hormone. After activation, the biological effect of calcitriol is focused on the regulation of phosphorus-calcium metabolism. The non-calcemic functions of vitamin D are also known. It is estimated that

~3% of the human genome is regulated by 25-hydroxyvitamin D. This mechanism regulates two main functions: cell proliferation and differentiation. Many tissues, for example, pancreatic islets, prostate; colon; macrophages; malignant and immune cells, as well as vascular smooth muscle cells, have 1- α -hydroxylase activity and are capable of locally synthesizing 25-hydroxyvitamin D, suggesting a high role of vitamin D in cancer prevention, modulation of innate and adaptive immunity, and influence on endocrine systems such as the renin-angiotensin-aldosterone axis and insulin release.

Keywords: ergocalciferol, cholecalciferol, bioavailability, metabolism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacokinetic parameters