

Витамин К2: известный и неизвестный. Современный взгляд: возможности и перспективы

Е. А. Никитина¹, С. В. Орлова¹, Х. А. Магомедова¹, Н. В. Балашова¹, Е. В. Прокопенко²,
А. Н. Водолазкая³, О. Е. Пронина⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

² ООО «ИНВИТРО», Москва

³ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва

⁴ Клиника «Медгород», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время витамин К2 является одним из наиболее популярных микронутриентов как у исследователей, так и у практикующих врачей. Помимо хорошо известного участия в синтезе факторов свертывания, витамин К2 оказывает влияние на отложение кальция в костной ткани и внескостных структурах, защищая от развития остеопороза и кальцификации сосудов. За последние годы накапливается все больше данных о его участии в регуляции ключевых физиологических и патологических процессов в организме, таких как деление и дифференцировка клеток, углеводный обмен, воспаление, оксидативный стресс и др. В настоящем обзоре мы разбираем источники витамина К2, механизмы его действия и влияние на метаболизм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин К, менахиноны, филлохинон, профилактика, витамин К-зависимые белки, остеопороз, кальцификация сосудов, метаболизм.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Vitamin K2: known and unknown. Modern view: opportunities and prospects

Е. А. Nikitina¹, S. V. Orlova¹, Kh. A. Magomedova¹, N. V. Balashova¹, E. V. Prokopenko²,
A. N. Vodolazkaya³, O. E. Pronina⁴

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

² Invitro Co., Moscow, Russia

³ Austrian Clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

⁴ Medical center «Medgorod», Moscow, Russia

SUMMARY

Currently vitamin K2 is one of the most popular micronutrients among both researchers and practitioners. In addition to its well-known role in the synthesis of coagulation factors, vitamin K2 regulates the deposition of calcium in bone and soft tissues, protecting against the development of osteoporosis and vascular calcification. In recent years, more and more data have been accumulated on its participation in the regulation of key physiological and pathological processes in the body, such as cell division and differentiation, carbohydrate metabolism, inflammation, oxidative stress, etc. In this review, we analyze the sources of vitamin K2, the mechanisms of its action and influence on metabolism.

KEY WORDS: vitamin K, menaquinones, phyloquinone, prevention, vitamin K-dependent proteins, osteoporosis, vascular calcification, metabolism.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

This publication was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

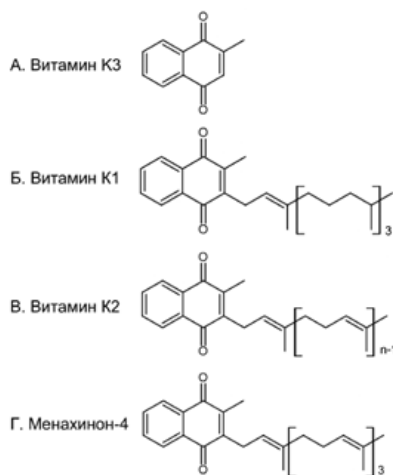


Рисунок.

В настоящее время витамин К2 является одним из наиболее популярных микронутриентов как у исследователей, так и у практикующих врачей. Витамин К – группа соединений, принимающих участие в образовании белков, которые регулируют свертывание крови, клеточный цикл, обмен веществ и отложение кальция в костной и внескостных тканях.

К этой группе соединений относятся витамин К1 (филлохинон), витамин К2 (комплекс менахинонов) и витамин К3 (менадион). Все они являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона (рис.).

Витамины К1 и К2 имеют природное происхождение и содержатся в продуктах питания. Витамин К3 был синтезирован как водорастворимая форма и применяется в РФ в качестве лекарственного средства (викасол), а в некоторых странах мира (США, Нидерланды) в качестве добавки в корма птиц и свиней [1]. Менее известны синтетические витамины К4 (группа сложных эфиров менадиона) и К5 (4-амино-2-метил-1-нафтол), антиканцерогенное и антимикробное действие которых в настоящий момент активно изучается [2].

Витамин K1 синтезируется растениями и обнаруживается в большом количестве зеленых листовых овощей и растительных масел. По данным базы химического состава пищевых продуктов Нидерландов NEVO, содержание филлохинона в 100 граммах свежего мангольда достигает 830 мкг, в кале – 623 мкг, петрушке – 548 мкг, шпинате – 394 мкг. Богаты филлохином зеленый лук, капуста, брокколи (185–212 мкг/100 г), соевое и рапсовое масла (112,5–131 мкг/100 г). Среди фруктов лидером по содержанию филлохинона являются авокадо, ежевика и черника (19,3–21 мкг), среди бобовых – отварной горох и консервированная чечевица (18,6–25,9 мкг) [3]. Считается, что именно витамин K1 вносит основной вклад в обеспеченность витамином K современного человека.

Витамин K2 представлен группой менахинонов (MX), отличающихся количеством изопренильных звеньев в боковой цепи (от 1 до 14). Цифра после аббревиатуры MX-n указывает на количество изопренильных звеньев (MX-1, MX-2 и др.). Менахиноны устойчивы к нагреванию и воздуху, но высокочувствительны к действию щелочи и ультрафиолетовому излучению.

Менахиноны синтезируются различными видами бактерий, включая штаммы, используемые в пищевой промышленности, и представителей нормальной микробиоты толстой кишки человека (преимущественно род *Bacteroides*).

В ферментированных пищевых продуктах в зависимости от используемого в закваске вида бактерий образуются разные формы менахинонов. В натто, продукте, который получают при ферментировании соевых бобов бактерией *Bacillus subtilis* “natto”, содержится максимальное количество MX-7. В сырах, произведенных с использованием закваски *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* и subsp. *cremoris*, *L. raffinolactis*, *Leuconostoc lactis*, *Propionibacterium shermanii* и т. п., обнаруживают преимущественно MX-9 и MX-8 (обычно в соотношении 4:1) и в значительно меньшей степени MX-6 и MX-7 (табл. 1). На образование различных форм менахинонов существенное влияние оказывают также условия среды (субстрат, температура, pH и т. д.). За счет создания определенных условий, отбора и генной инженерии штаммов бактерий можно обеспечить высокое содержание витамина K2 в кисломолочных, ферментированных соевых или мясных продуктах.

Необходимо учитывать, что не все традиционно используемые для закваски кисломолочные бактерии являются продуцентами витамина K2. Способностью синтезировать

менахиноны обладают мезофильные бактерии, применяемые на Западе преимущественно для производства сыров. В Российской Федерации с использованием мезофильных микроорганизмов изготавливают сметану, обычную простоквашу, творог и творожные изделия. Термофильные бактерии, такие как *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* и *Bifidobacterium*, не синтезируют менахиноны. Вследствие этого содержание витамина K в получаемых на их основе кисломолочных продуктах, таких как йогурты или сыр моцарелла, минимально. В РФ термофильные микроорганизмы используются для изготовления ряженки, варенца, мечниковской простокваши, но фактическое содержание витамина K в них не изучалось.

Менахинон-4 (MX-4) не синтезируется бактериями, но может образовываться из витаминов K1 и K3 в организме человека и животных. От 5 до 25% филлохинона, поступившего с растительной пищей, конвертируется в MX-4. В курятине и свинине, выращенных с использованием менадиона как кормовой добавки, регистрируется более высокое содержание MX-4. Так, в курином бедре может содержаться 27 ± 15 мкг/100 г MX-4, в салах, свиной и куриной печени – 10–14 мкг, в яйцах до 7 ± 3 мкг/100 г [2].

Таким образом, человек может получать витамин K из трех групп продуктов: витамин K1 – из растительных продуктов, преимущественно из различных видов зеленых салатов; витамин K2, кроме MX-4, – из ферментированных соевых и молочных продуктов (натто, сыры и другие кисломолочные продукты, полученные путем сквашивания мезофильными бактериями); менахинон-4 – из животных продуктов (курятина, свинина, субпродукты, колбасные изделия, сливки и сливочное масло), если в корм животных добавлялся витамин K3 или животное питалось преимущественно зеленью растений. Третий путь зависит от используемых в регионе сельскохозяйственных практик и может обуславливать различия в обеспеченности витамином K жителей разных стран.

Отдельные бактерии микробиоты человека также обладают способностью синтезировать длинноцепочечные менахиноны (MX-6, MX-7 и т. д.). Бактерии рода *Bacteroides* синтезируют преимущественно MX-10 и MX-11. Также в изолятах кишечной микробиоты были обнаружены MX-6, MX-7 и MX-8, продуцируемые *Eubacterium lentum*, *Veillonella* и *Enterobacter* соответственно. Вместе с тем необходимо учитывать, что менахиноны образуются микробиотой в основном в дистальном отделе толстой кишки, в то время как наиболее активное усвоение длинноцепо-

Таблица 1
Содержание менахинонов в отдельных продуктах питания

Пищевые продукты	MX-4	MX-5	MX-6	MX-7	MX-8	MX-9	MX-10
Натто	–	7,1–7,8	12,7–14,8	882–1034	78,3–89,8	–	–
Кисломолочные продукты, приготавливаемые с использованием мезофильных микроорганизмов	–	–	4,2	5	25,9	100,8	8,5
Твердые сыры	4,2–6,6	1,3–1,7	0,6–1,0	1,1–1,5	14,9–18,2	45,3–54,9	–
Полутвердые сыры,	–	–	1,9	1,1	3,9	17,5	4,7
в т.ч. сыр Эдам	3,3±0,2	1±0,1	0,6±0,1	1,3±0,1	10,5±0,8	30,0±2,6	0,9±0,1
Мягкие сыры	3,3–3,9	0,2–0,4	0,5–0,7	0,9–1,1	10,7–12,2	35,1–42,7	–
Домашний сыр	0,3–0,6	0–0,2	0,1–0,3	0,2–0,5	4,8–5,4	18,1–19,2	–
Сливочное масло	13,5–15,9	–	–	–	–	–	–
Сливки	8±3	–	–	–	–	–	–
Квашеная капуста	0,3–0,5	0,6–1,0	1,4–1,6	0,1–0,3	0,6–0,9	0,9–1,3	–

ческих менахинонов происходит в терминальном отделе подвздошной кишки в присутствии желчных кислот. Синтезируемые микробиотой менахиноны не способны компенсировать кратковременное снижение потребления витамина К с пищей [4]. Таким образом, именно филлохинон и менахиноны, поступающие с пищей, вносят основной вклад в обеспечение человека витамином К.

Метаболизм витамина К

Несмотря на то что традиционно витамин К относится к жирорастворимым витаминам, разные формы обладают разной липофильностью. Витамин К₃ – водорастворимое соединение, филлохинон и МХ-4 – частично липофильные, длинноцепочечные МХ – строго жирорастворимые вещества. Эти качества влияют на способность к усвоению разных форм витамина К. Длинноцепочечные МХ усваиваются из молочных продуктов и натто почти на 100%, в то время как усвоение филлохинона из растительной матрицы не превышает 5–10% и лишь незначительно увеличивается при добавлении жиров.

Все формы усвоившегося витамина К транспортируются в печень, где филлохинон задерживается и используется для синтеза факторов свертывания. Основная часть менахинонов в составе липопротеидов низкой плотности поступает в кровоток и транспортируется к органам и тканям. Короткоцепочечные формы витамина К (К₁ и МХ-4) регистрируются в крови в течение 8–24 часов после введения, период полувыведения длинноцепочечных МХ (МХ-7 и МХ-9) значительно больше, они обнаруживаются в плазме на протяжении 96 часов. Длинноцепочечные МХ обладают более высокой биологической активностью. Для снижения количества некарбоксилированного остеокальцина необходимо в 6 раз меньше МХ-7, чем МХ-4. В отношении факторов свертывания МХ-7 также влиял в дозе, в 3–4 раза меньшей, чем витамин К₁ [2]. Таким образом, в отличие от витамина К₁ длинноцепочечные менахиноны лучше усваиваются, дольше задерживаются в кровотоке и обладают более высокой биологической активностью [5].

Механизм действия витамина К

Витамин К был открыт в 1929 году как вещество, необходимое для свертывания крови (буква К в названии от немецкого *koagulation*). Однако за последние десятилетия стало очевидно, что его действие не ограничивается

влиянием на коагуляцию. Витамин К принимает участие в синтезе комплекса белков, регулирует активность генов, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, а также служит переносчиком электронов в митохондриях, способствуя образованию АТФ [5].

На данный момент обнаружено 17 белков, для синтеза которых необходим витамин К, т.н. витамин К-зависимые белки (*vitamin K-dependent proteins – VKDP*) [2]. В их полипептидных цепях витамин К обеспечивает посттрансляционное карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты. Карбоксилирование происходит в эндоплазматическом ретикулуме клеток и необходимо для активации этих белков. VKDP обнаруживаются во всех тканях и органах человека (табл. 2).

7 из 17 белков принимают участие в регуляции коагуляции: факторы II, VII, IX и X необходимы для свертывания крови, белки C, S и Z оказывают антикоагулянтное действие. Менее выраженное влияние на процессы тромбообразования могут оказывать и другие VKDP, например, белок Gas6. Вместе с тем белки C и S могут регулировать и другие процессы, например, протеин S принимает участие в регулировании костного метаболизма, изменяя активность остеокластов.

В последние годы пристальное внимание исследователей приковано к изучению внепеченочных эффектов VKDP и витамина К. VKDP регулируют апоптоз и клеточный цикл, передачу клеточных сигналов, ангиогенез и отложение кальция.

Все формы витамина К способны обеспечивать карбоксилирование VKDP, в связи с чем возникает вопрос, зачем поступающий с пищей филлохинон превращается в периферических тканях в МХ-4. По-видимому, у этой, а возможно, и других форм менахинонов есть уникальные функции, не связанные с карбоксилированием VKDP. В последние годы накапливается все больше данных об эпигенетическом действии менахинонов. Связываясь с ядерными факторами, они способны регулировать процессы деления, дифференцировки и апоптоза клеток.

Витамин К оказывает влияние на окислительно-восстановительный баланс, снижая образование активных форм кислорода (АФК). Наибольшую антиоксидантную активность продемонстрировал МХ-7 [6].

У взрослого здорового человека белки, участвующие в процессе коагуляции, полностью карбоксили-

Таблица 2
Действие отдельных витамин К-зависимых белков

Витамин К-зависимые белки	Место образования	Основные эффекты
Протромбин, факторы свертывания VII, IX и X	Гепатоциты	Свертывание крови
Белки C, S и Z	Гепатоциты	Циркулирующие антикоагулянтные факторы
Остеокальцин	Остеобласты	Минерализация костной ткани
Матриксный Gla-белок (MGP)	Хондроциты и гладкомышечные клетки сосудов	Регуляция отложения кальция во внеклеточных тканях
Белок Gas6 (Growth arrest-specific protein-6)	Эндотелиальные клетки, фибробласты, остеобласты, моноциты, тромбоциты, естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки (DC) и макрофаги	Регуляция хемотаксиса, митогенеза, роста клеток, синтеза сфинголипидов, миелинизации волокон, антиапоптотическое действие. Психомоторное развитие и когнитивные функции. Потенциально – повышение резистентности раковых клеток к химиотерапии
Богатый Gla-протеин (GRP)	Хондроциты, хондробласты, остеобласты и остеокиты	Ингибитор патологической кальцификации в хрящевой и сосудистой тканях. Противовоспалительное действие
Периостин	Эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки бронхов, опухолевые клетки и др.	Экспрессируются под влиянием неблагоприятных внешних факторов (травма, гипоксия, УФ-излучение и др.) и участвуют в ремоделировании тканей
Периостиноподобный фактор		

рованы, в то время как 20–30% остеокальцина и MGP находятся в не полностью карбоксилированной форме. Дополнительный прием витамина К влияет в первую очередь на состояние внепеченочных VKDP, усиливая их карбоксилирование.

Физиологическая потребность в витамине К для взрослых составляет 120 мкг в сутки, для детей разных возрастов – от 30 до 120 мкг в сутки [7]. Необходимо отметить, что вопрос о норме физиологической потребности остается дискуссионным, так как эта величина была установлена на основании данных, полученных в отношении синтеза белков свертывания в печени и не отражает степень карбоксилирования внепеченочных витамин К-зависимых белков. В составе специализированных пищевых продуктов и БАД к пище верхний допустимый уровень потребления витамина К установлен на уровне 360 мкг в сутки.

Витамин К не расходуется при карбоксилировании белков. Исходно поступившая с пищей неактивная хиноновая форма витамина К превращается в гидрохинон, который принимает участие в реакции карбоксилирования белков. При этом из гидрохиноновой формы витамин К переходит в эпоксидную, которая под действием фермента эпоксидредуктазы снова восстанавливается в хинон. Таким образом, сохраняется постоянство концентрации витамина К в тканях. Антикоагулянтное действие варфарина обусловлено его способностью ингибировать активность эпоксидредуктазы, приводя к истощению запасов активного витамина К.

Витамин К2 и костно-суставная система

Образование и минерализация костной ткани зависят от множества факторов, включая рацион питания. Среди пищевых факторов, оказывающих влияние на состояние костей, особое значение имеет адекватная обеспеченность полноценным белком, кальцием, магнием, витамином D и т.д.

В последние годы большое внимание уделяется также витамину К, который влияет на образование костного матрикса и активность клеток кости. Минеральная плотность костной ткани обусловлена способностью белка остеокальцина связывать ионы кальция. Остеокальцин относится к VKDP, и его активность зависит от степени карбоксилирования. Замедление карбоксилирования остеокальцина негативно сказывается на его способности связывать ионы кальция и снижает минерализацию костей. При недостатке витамина К образуются недокарбоксилированные формы остеокальцина, при выраженном дефиците часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Небольшая часть остеокальцина выходит в кровоток, где он используется в качестве маркера формирования костной ткани и позволяет косвенно судить о процессе ремоделирования кости. Чем больше в крови недокарбоксилированного остеокальцина, тем меньше минеральная плотность костной ткани. В исследовании Vergnaud P. с соавт. было показано, что высокий уровень недокарбоксилированного остеокальцина ассоциирован с повышением риска перелома шейки бедра на 90% (ОР 1,9, 95% ДИ 1,2–3,0) у женщин старше 75 лет [8].

Витамин К2 влияет на обмен в костной ткани не только за счет участия в карбоксилировании остеокальцина. Регулируя активность ядерного фактора NF-κB, витамин К2 способствует трансформации остеобластов в остециты

и ограничивает образование остеокластов. Эта способность была обнаружена у менахинонов 7 и 4, в то время как филлохинон не влиял на активность NF-κB. Кроме того, витамин К2 связывается с рецептором стероидных гормонов и ксенобиотиков (SXR, он же прегнанный Х-рецептор – PXR) и активирует транскрипцию генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса, и таким образом способствует синтезу коллагена в остеобластах [2].

В наблюдательных исследованиях была выявлена корреляция между потреблением с пищей витамина К и состоянием костной ткани. Во Фрамингемском исследовании было обнаружено, что низкое потребление витамина К с пищей (70 мкг/д) ассоциировано с более низкой минеральной плотностью шейки бедра и позвоночника при сравнении с показателями тех, кто потребляет более 300 мкг витамина К в день. Такая зависимость наблюдалась у женщин в возрасте от 29 до 86 лет, но не в мужской популяции.

При обследовании 80982 человек максимальное потребление витамина К1 (оценивалось только содержание филлохинона) было ассоциировано со снижением риска перелома на 22% по сравнению с минимальным потреблением (95% ДИ 0,56–0,99). Каждые дополнительные 50 мкг витамина К с пищей снижали на 3% риск развития переломов [9].

В клинических исследованиях при изучении действия витамина К на костную систему были получены противоречивые результаты. В метаанализе 36 исследований, изучавших эффективность длительного (≥6 месяцев) приема разных форм витамина К у пациентов с остеопорозом или находящихся в постменопаузе, после исключения исследований с высоким риском предвзятости статистически значимого влияния витамина К на состояние костной ткани и риск переломов выявлено не было [10, 11]. Вместе с тем в метаанализах, объединивших данные по применению только витамина К2, были получены положительные результаты. Su S. с соавт. показали, что у людей с остеопорозом прием МХ-4 способствует уменьшению концентрации недокарбоксилированного остеокальцина, повышению минеральной плотности костей, а также выявил тенденцию к снижению риска переломов поясничного отдела позвоночника (ОР = 0,87, 95% ДИ 0,64; 1,20) при сравнении с плацебо [12]. В метаанализе 19 исследований прием витамина К2 также способствовал повышению минеральной плотности костей у женщин в постменопаузальном периоде при наличии остеопороза [13].

Необходимо отметить, что прием витамина К не отменяет необходимость получать все остальные нутриенты, принимающие участие в образовании костной ткани, и не заменяет лекарственную терапию. При комбинации с лекарственной терапией витамин К2 показал способность повышать эффективность бисфосфонатов [14, 15]. Для эффективного сохранения и восстановления костей необходимо комбинировать витамин К2 с витамином D и кальцием [16].

Метаанализ, объединивший результаты 1346 пациентов из 10 исследований, показал, что дополнительный прием витамина К и кальция снижает количество недокарбоксилированного остеокальцина и оказывает положительное действие на МПК поясничного отдела позвоночника. Подгрупповой анализ продемонстрировал более высокую эффективность от приема витамина К2 по сравнению с К1. Важно, что статистически достоверное действие

в отношении повышения МПК наблюдалось при приеме невысоких доз витамина К и кальция – до 100 мкг и до 1000 мг в сутки соответственно [17].

Схожие результаты наблюдались в метаанализе 8 РКИ, изучавших эффективность приема комбинации витамина К с витамином D. Комплекс этих витаминов способствовал снижению содержания некарбоксилированного остеокальцина и повышению общей минеральной плотности костей [18]. Эффект наблюдался только при приеме витамина К2 и использовании дозы меньше 500 мкг в день.

Участие витамина К в метаболизме костной ткани, а также его ингибирующее влияние на пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов позволяет предположить, что он может оказаться полезным при воспалительных заболеваниях суставов. В экспериментальных условиях МХ-4 подавлял развитие индуцированного артрита у крыс. У людей прием витамина К1 в дозе 10 мг в день в течение 8 недель не оказывал статистически достоверного влияния на маркеры воспаления и клинические симптомы ревматоидного артрита [19]. Витамин К2, напротив, в форме МХ-4 или МХ-7 в дозе 45–100 мкг в день при добавлении к стандартной терапии через 3 месяца снижал концентрации СРБ, матричной металлопротеиназы (ММР-3) и клинический индекс активности заболевания DAS-28 [20, 21].

При лечении мерцательной аритмии антикоагулянтами важно учитывать потенциальное негативное влияние антагонистов витамина К на костную ткань. Прием непрямых антикоагулянтов (варфарин и т.п.) в течение года и более не ассоциирован со статистически достоверным повышением риска развития переломов в популяции в целом (ОР 1,07, 95 % ДИ 0,90, 1,27). Однако у женщин риск перелома достоверно возрастал на 11 %, а у людей старше 65 лет – на 7 % [22]. При сравнении с варфарином прямые антикоагулянты на 16 % реже вызывали переломы, в том числе переломы шейки бедра – на 11 % реже [23].

Витамин К2 и сердечно-сосудистая система

В настоящее время сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти в развитых странах. Кальцификация артерий сердца рассматривается как маркер более тяжелого, распространенного атеросклеротического процесса. Влияние витамина К на состояние сердечно-сосудистой системы связывают с действием еще одного VKDP – матричного Gla-пептида (MGP). Он синтезируется гладкомышечными клетками сосудов и хондроцитами. MGP связывает ионы кальция и препятствует их отложению в мягких тканях. В результате замедляется процесс кальцификации в хрящах, стенках сосудов, волокнах кожи и трабекулах глаза. В стенке сосудов MGP также препятствует трансдифференцировке гладкомышечных клеток в остеобласты, подавляя активность костных морфогенетических белков 2 и 4 (BMP-2, BMP-4). Карбоксилированный с помощью витамина К MGP препятствует кальцификации клапанов сердца и атеросклеротических бляшек. Необходимо отметить, что витамин D в физиологических концентрациях повышает экспрессию MGP. Недостаточное потребление витамина D может приводить к нарушению образования MGP и повышению риска кальцификации сосудов, например, у пациентов с хронической болезнью почек [2].

В Роттердамском исследовании была проанализирована корреляция между потреблением разных форм витамина К с пищей и сердечно-сосудистыми событиями у 4807 человек 55 лет и старше. Время наблюдения составило 7 лет и более. Высокое потребление витамина К2 (медиана потребления 40,9 мкг/д) было ассоциировано со снижением риска тяжелой кальцификации аорты на 52 % (ОР 0,48, 95 % ДИ 0,32, 0,71), смертности от ишемической болезни сердца – на 57 % (ОР 0,43, 95 % ДИ 0,24, 0,77), смерти от всех причин – на 26 % (ОР 0,74, 95 % ДИ 0,59, 0,92) при сравнении с низким потреблением (медиана потребления 15,1 мкг/д) [24].

Эти результаты были подтверждены другим популяционным исследованием Prospect-EPIC с участием 16057 здоровых женщин 49–70 лет. Через 8 лет наблюдения было показано, что существует обратная корреляция между риском развития ИБС и потреблением витамина К2. На каждые 10 мкг потребленных с пищей менахинонов риск возникновения ИБС снижался на 9 % [25]. В обоих исследованиях потребление витамина К1 не было ассоциировано со снижением заболеваемости ИБС или смертности от нее.

В метаанализе, объединившем 21 исследование с 222 592 участниками, была продемонстрирована связь между развитием ИБС и потреблением обеих форм витамина К с пищей, но потребление менахинонов было более эффективным (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,53, 0,93; I² = 32,1 % против ОР 0,92; 95 % ДИ 0,84, 0,99; I² = 0 % для филлохинона). Повышенный уровень некарбоксилированного MGP в плазме был ассоциирован с повышенным риском смерти от всех причин (ОР 1,84; 95 % ДИ 1,48, 2,28; I² = 16,8 %; пять исследований) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,96; 95 % ДИ 1,47, 2,61; I² = 0 %) [26], что позволяет рассматривать его в качестве перспективного маркера оценки сердечно-сосудистых рисков.

В метаанализах клинических исследований было показано, что дополнительный прием витамина К2 способствует уменьшению кальцификации сосудов, снижению концентрации некарбоксилированного MGP, не оказывая существенного влияния на жесткость сосудов [27]. Эффективность демонстрировали обе формы витамина К, без существенных различий между группами. При изучении влияния на другие факторы риска сердечно-сосудистой патологии было обнаружено, что дополнительный прием витамина К способствует снижению С-реактивного белка и повышает чувствительность к инсулину, не влияя на липидный спектр, величину артериального давления и концентрацию глюкозы и инсулина натощак [28].

Вместе с тем у пациентов с хронической болезнью почек 3б–4 стадий прием 400 мкг витамина К в течение года не способствовал улучшению состояния стенок сосудов [29], что дает повод предполагать, что эффективность действия витамина К может зависеть от некоторых пока неизвестных факторов.

Витамин К2 и метаболизм

Витамин К оказывает влияние на липидный обмен, инсулинорезистентность и уровень гликемии, используя разные механизмы. Витамин К способствует снижению концентрации воспалительных цитокинов, таких как лептин, ФНО-α и ИЛ-6, которые участвуют в регуляции инсулино-

резистентности, а также повышает уровень адипонектина, оказывающего противовоспалительное действие и повышающего чувствительность к инсулину. Витамин К регулирует липидный обмен путем снижения концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности и увеличения липопротеинов высокой плотности [30].

Кроме того, витамин К может влиять на гликемический контроль через остеокальцин. Известно, что остеокальцин улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы и увеличивает секрецию инсулина. Однако данные о том, какая форма остеокальцина способствует гомеостазу глюкозы, противоречивы. Исследования на людях показали, что витамин К может улучшать метаболизм глюкозы за счет уменьшения недокарбоксилированного остеокальцина [31], в то время как исследования на животных, напротив, показали, что недокарбоксилированный остеокальцин может повышать экспрессию инсулина и секрецию адипонектина и таким образом регулировать метаболизм глюкозы [32].

Необходимо учитывать, что концентрация витамина К в сыворотке обратно пропорциональна индексу массы тела, потому что он преимущественно запасается жировой тканью. Вследствие этого гипогликемический эффект витамина К может зависеть от состава тела и количества жировой ткани.

В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана связь между потреблением витамина К с пищей и риском развития сахарного диабета и метаболического синдрома [32, 33, 34]. При обследовании в Голландии 38 094 мужчин и женщин в возрасте 20–70 лет за 10,3 года наблюдения было зарегистрировано 918 случаев диабета. В многофакторной модели потребление филлохинона было ассоциировано со снижением риска развития сахарного диабета 2 типа на 19% (95% ДИ 0,66–0,99) при сравнении самого высокого квартиля потребления с самым низким. Также была выявлена обратная линейная зависимость между потреблением менахинонов и развитием СД 2. Каждые дополнительные 10 мкг менахинонов снижали риск развития СД 2 на 7% (95% ДИ 0,87–1,00) [35].

Вместе с тем у здоровых людей метаанализ 5 клинических исследований не выявил статистически значимого изменения концентрации глюкозы или инсулина натощак, а также динамики индекса НОМА-IR или глюкозы после глюкозотолерантного теста на фоне дополнительного приема витамина К. Результат не зависел от пола, возраста, дозы витамина К или продолжительности его приема. В исследованиях применялись витамин К1 или МХ-4 [36].

У пациентов с СД 2 типа в нескольких небольших клинических исследованиях было показано положительное влияние добавок витамина К2 на углеводный обмен. Дополнительный прием МХ-7 в количестве 200–360 мкг/д способствовал снижению концентрации глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) через 12 недель приема [37, 38]. Также была отмечена тенденция к снижению концентрации инсулина натощак и индекса НОМА-IR [38].

Заключение

Витамин К в целом и менахиноны в частности являются предметом пристального изучения в связи с вновь открывшимися данными об их участии в процессах обмена веществ, регуляции воспаления, деления и дифференцировки клеток.

Дополнительный прием витамина К2 показал способность улучшать минеральную плотность костной ткани у людей с остеопорозом, особенно хорошо действуя в комбинации с витамином D, кальцием или лекарственной антирезорбтивной терапией. За счет карбоксилирования MGP витамин К2 способствует снижению кальцификации сосудов и клапанов сердца, что важно для профилактики сердечно-сосудистых катастроф. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием витамина К2 оказывал гипогликемическое действие. Наряду с перечисленными выше эффектами витамин К2 начинает все шире изучаться в других медицинских областях. Исследуется его противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее влияние [39], нейротрофическое [5], антиканцерогенное и эпигенетическое действие [40]. Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний для дополнительного приема витамина К2 при заболеваниях суставов, кишечника, нервной системы, иммунной и онкологической патологии.

Оценить обеспеченность организма человека витамином К только на основе анализа пищевого рациона затруднительно: в большинстве стран мира не проводилось исследование содержания отдельных форм витамина К в продуктах питания, за исключением филлохинона в растительных продуктах. Более перспективным является изучение содержания в крови недокарбоксилированных форм VKDP (остеокальцина, MGP и др.), которые могут выступать в качестве предикторов развития таких заболеваний, как остеопороз, сердечно-сосудистая патология и др.

В настоящий момент стало очевидным, что филлохинон и менахиноны взаимозаменяемы в отношении образования факторов свертывания крови, но в остальном (синтез внепеченочных белков, антиоксидантное, эпигенетическое действие и т.д.) активность витамина К2 значительно выше. Поскольку пищевые продукты с высоким содержанием витамина К2 в виде МХ-7 (такие как ферментированные соевые бобы натто) не присутствуют в ежедневном рационе среднестатистического жителя России, можно предположить недостаточное потребление менахинонов с пищей. Согласно проведенным фармакокинетическим исследованиям, МХ-7 обладает большей биодоступностью при пероральном введении и проявляет биологическую активность в меньших дозах, чем МХ-4 [41], а также обеспечивает дополнительную антиоксидантную активность. В этой связи пациентам с рисками переломов, ИБС, СД2 следует рекомендовать дополнительный прием витамина К2 в виде МХ-7 в дозе на уровне физиологической суточной потребности.

Список литературы / References

- Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr.* 2013 Jul 1;4(4):463–73. doi: 10.3945/an.113.003855
- Bus K, Szterk A. Relationship between Structure and Biological Activity of Various Vitamin K Forms. *Foods.* 2021 Dec 17;10(12):3136. doi: 10.3390/foods10123136
- Dutch food composition database (NEVO). Netherlands Food Information Resource. <https://nevo-online.rivm.nl/Home/En>
- Walther B, Chollet M. Menaquinones, Bacteria, and Foods: Vitamin K2 in the Diet. In: Gordeladze J. O., editor. *Vitamin K2 – Vital for Health and Wellbeing* [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Jun 02]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/50921> doi: 10.5772/63712
- Kozioł-Kozakowska A, Maresz K. The Impact of Vitamin K2 (Menaquinones) in Children's Health and Diseases: A Review of the Literature. *Children (Basel).* 2022 Jan 5;9(1):78. doi: 10.3390/children9010078
- Ambrożewicz E, Muszyńska M, Tokajuk G, Gryniewicz G, Żarković N, Skrzydlewska E. Beneficial Effects of Vitamins K and D3 on Redox Balance of Human Osteoblasts Cultured with Hydroxyapatite-Based Biomaterials. *Cells.* 2019 Apr 8;8(4):325. doi: 10.3390/cells8040325

7. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021. https://www.gosptrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
Methodical recommendations MR.2.3.1.0253-21 "Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation", approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. [In Russ.] https://www.gosptrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979
8. Vergnaud P, Gamaro P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar;82(3):719-24. doi: 10.1210/jcem.82.3.3805
9. Hao G, Zhang B, Gu M, Chen C, Zhang Q, Zhang G, Cao X. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr;96(17):e6725. doi: 10.1097/MD.00000000000006725
10. Moft A, Bradley T, Wright K, Cockayne ES, Shearer MJ, Adamson J, Lanham-New SA, Torgerson DJ. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019 Aug;30(8):1543-1559. doi: 10.1007/s00198-019-04949-0
11. Moft A, Bradley T, Wright K, Cockayne ES, Shearer MJ, Adamson J, Lanham-New SA, Torgerson DJ. Correction to Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int.* 2020 Nov;31(11):2269-2270. doi: 10.1007/s00198-020-05586-8. Erratum for: *Osteoporos Int.* 2019 Aug;30(8):1543-1559.
12. Su S, He N, Men P, Song C, Zhai S. The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2019;30:1175-86. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04853-7>
13. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015;26:1175-86.
14. Morishita M, Nagashima M, Wauke K, Takahashi H, Takenouchi K. Osteoclast inhibitory effects of vitamin K2 alone or in combination with etidronate or risedronate in patients with rheumatoid arthritis: 2-year results. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):407-13.
15. Suzuki K, Tsuji S, Fukushima Y, Nakase T, Hamada M, Tomita T, Yoshikawa H. Clinical results of alendronate monotherapy and combined therapy with menatetrenone (VitK₂) in postmenopausal RA patients. *Mod Rheumatol.* 2013 May;23(3):450-5. doi: 10.1007/s10165-012-0678-x
16. Alhajri L, Ayoub A, Ahmed H, AlMulla M. Effect of Vitamin K2 Alone or in Combination on Various Bone Turnover Markers Amongst Postmenopausal Females. *J Bone Metab.* 2021 Feb;28(1):11-26. doi: 10.11005/jbm.2021.28.1.11
17. Hu L, Ji J, Li D, Meng J, Yu B. The combined effect of vitamin K and calcium on bone mineral density in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2021 Oct 14;16(1):592. doi: 10.1186/s13018-021-02728-4
18. Kuang X, Liu C, Guo X, Li K, Deng Q, Li D. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020 Apr 30;11(4):3280-3297. doi: 10.1039/c9fo03063h.
19. Shishavan NG, Gargari BP, Kolahi S, Hajjalili M, Jafarabadi MA, Javadzadeh Y. Effects of Vitamin K on Matrix Metalloproteinase-3 and Rheumatoid Factor in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Nutr.* 2016 Jul;35(5):392-8. doi: 10.1080/07315724.2015.1026004
20. Ebina K, Shi K, Hirao M, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, Yoshikawa H, Hashimoto J. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 Sep;23(5):1001-7. doi: 10.1007/s10165-012-0789-4
21. Abdel-Rahman MS, Alkady EA, Ahmed S. Menquinone-7 as a novel pharmacological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: A clinical study. *Eur J Pharmacol.* 2015 Aug 15;761:273-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.014
22. Fiordellisi W, White K, Schweizer M. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Vitamin K Antagonist Use and Fracture. *J Gen Intern Med.* 2019 Feb;34(2):304-311. doi: 10.1007/s11606-018-4758-2
23. Huang HK, Peng CC, Lin SM, Munir KM, Chang RH, Wu BB, Liu PP, Hsu JY, Lo CH, Tu YK. Fracture Risks in Patients Treated With Different Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021 Apr 6;10(7):e019618. doi: 10.1161/JAHA.120.019618
24. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr.* 2004 Nov;134(11):3100-5. doi: 10.1093/jn/134.11.3100
25. Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, Peeters PH, van der Schouw YT. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Sep;19(7):504-10. doi: 10.1016/j.numecd.2008.10.004
26. Chen HG, Sheng LT, Zhang YB, Cao AL, Lai YW, Kunutsor SK, Jiang L, Pan A. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2019 Sep;58(6):2191-2205. doi: 10.1007/s00394-019-01998-3
27. Lees JS, Chapman FA, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019 Jun;105(12):938-945. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313955
28. Verma H, Garg R. Effect of Vitamin K Supplementation on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(1):13-25. doi: 10.2174/187153031866180703125007
29. Witham MD, Lees JS, White M, Band M, Bell S, Chantler DJ, Ford I, Fulton RL, Kennedy G, Littleford RC, McCrea IV, McGlynn D, Panarelli M, Ralston MR, Rutherford E, Severn A, Thomson N, Traynor JP, Struthers AD, Wetherall K, Mark PB. Vitamin K Supplementation to Improve Vascular Stiffness in CKD: The K4Kidneys Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Oct;31(10):2434-2445. doi: 10.1681/ASN.2020020225
30. Karamzad N, Maleki V, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Sahebkar A, Gargari BP. A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes. *BioFactors.* 2020 Jan;46(1):21-37. doi: 10.1002/biof.1569
31. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, Jang HC, Kim SY, Shin CS. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2011 Sep;34(9):e147. doi: 10.2337/dc11-0551
32. Li Y, Chen JP, Duan L, Li S. Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Feb;136:39-51. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.020
33. Dam V, Dalmeijer GW, Vermeer C, Drummen NE, Knapen MH, van der Schouw YT, Beulens JW. Association Between Vitamin K and the Metabolic Syndrome: A 10-Year Follow-Up Study in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2472-9. doi: 10.1210/jc.2014-4449
34. Pan Y, Jackson RT. Dietary phytylquinone intakes and metabolic syndrome in US young adults. *J Am Coll Nutr.* 2009 Aug;28(4):369-79. doi: 10.1080/07315724.2009.10718099
35. Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phytylquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Aug;33(8):1699-705. doi: 10.2337/dc09-2302
36. Shahdadi H, Mohammadi H, Rouhani MH. Effect of Vitamin K Supplementation on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):227-235. doi: 10.1055/s-0044-100616
37. Karamzad N, Faraji E, Adeli S, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Pourghassem Gargari B. Effects of MK-7 Supplementation on Glycemic Status, Anthropometric Indices and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Jun 26;13:2239-2249. doi: 10.2147/DMSO.S253014
38. Rahimi Sakaf F, Moslehi N, Niroomand M, Mirmiran P. Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K2 supplementation: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021 Aug;60(5):2495-2506. doi: 10.1007/s00394-020-02419-6
39. Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, Guo Y, Zhang B. Role of Vitamin K in Intestinal Health. *Front Immunol.* 2022 Jan 5;12:791565. doi: 10.3389/fimmu.2021.791565
40. Ganbat D, Jugder BE, Ganbat L, Tormoeda M, Dunggubai E, Takahashi Y, Mori I, Shiomi T, Tomita Y. The Efficacy of Vitamin K, A Member Of Naphthoquinones in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Cancer Drug Targets.* 2021;21(6):495-513. doi: 10.2174/1568009621999210120182834
41. Okamoto H. 2008. Vitamin K and rheumatoid arthritis: critical review. *IUBMB Life.* 2008 Jun;60(6):355-61. doi: 10.1002/iub.41

Статья поступила / Received 28.06.22

Получена после рецензирования / Revised 06.07.22

Принята в печать / Accepted 14.07.22

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Орлова Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: orlova-sv@rudn.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Магомедова Хадиджат Абдулхаликовна, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: hadiga28@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8744-2976

Балашова Наталья Валерьевна, к.б.н., ассистент доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Прокопенко Елена Валерьевна, врач-эндокринолог, диетолог, ведущий менеджер проектов медицинского департамента². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Водолазка Ангелина Николаевна, врач-диетолог³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Пронина Олеся Евгеньевна, врач-эндокринолог, диетолог, гинеколог⁴. E-mail: pronina.doctor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5250-5911

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва
² ООО «ИНВИТРО», Москва

³ Австрийская клиника микронутриентной терапии Biogena, Москва

⁴ Клиника «Медгород», Москва

Автор для переписки: Орлова Светлана Владимировна. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

About authors

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Magomedova Khadizhat A., assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: hadiga28@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8744-2976

Balashova Natalya V., PhD Bio Sci, assistant of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology¹. E-mail: balashovaN77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Prokopenko Elena V., endocrinologist, dietitian, Project Manager of Medical Department². E-mail: elvprokopenko@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3811-9459

Vodolazkaya Angelina N., dietitian³. E-mail: drvodolazkaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5203-1082

Pronina Olesya E., endocrinologist, nutritionist, gynecologist⁴. E-mail: pronina.doctor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5250-5911

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow
² Invitro Co., Moscow, Russia

³ Austrian Clinic of micronutrient therapy Biogena, Moscow, Russia

⁴ Medical center «Medgorod», Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Svetlana V. E-mail: rudn_nutr@mail.ru

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Magomedova Kh. A., Balashova N.V., Prokopenko E.V., Vodolazkaya A.N., Pronina O.E. Vitamin K2: known and unknown. Modern view: opportunities and prospects. *Medical alphabet.* 2022; (16): 102-108. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-16-102-108>

