

ВИТАМИН К И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2022-236-249

УДК: -616-06

Ерусланова К.А., Онучина Ю.С., Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Витамин К относится к жирорастворимым витаминам, и его роль в обмене веществ, работе костной и соединительной тканей, а также свертывающей системе крови хорошо известна. Цель этого обзора — рассказать об участии двух витаминеров витамина К — витамина К1 (филлохинон) и витамина К2 (менахиноны) — в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: питание; возраст-ассоциированные заболевания; витамин К; ишемическая болезнь сердца; сосудистая кальцификация; антикоагулянты; падения.

Для цитирования: Ерусланова К.А., Онучина Ю.С., Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н. Витамин К и возраст-ассоциированные заболевания. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022; 4(12): 236–249. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2022-236-249

VITAMIN K AND AGE-RELATED DISEASES

Eruslanova K.A., Onuchina Yu.S., Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N.

Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Vitamin K is a fat-soluble vitamin and its role in metabolism, bone and connective tissue, and blood coagulation is well known. The purpose of this review is to identify and detail the involvement of two vitamin K vitamers, K1 or phyloquinone, and vitamin K2 or menaquinone, in the pathogenesis of age-related diseases.

Keywords: nutrition; age-associated diseases; vitamin K; cardiac ischemia; vascular calcification; anticoagulants; fall.

For citation: Eruslanova K.A., Onuchina Yu.S., Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N. Vitamin K and age-related diseases. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022; 4(12): 236–249. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2022-236-249

СОКРАЩЕНИЯ

ВКЗП — витамин К-зависимые протеазы (vitamin K reductase, VKR)

ГТК — гамма-глутамилкарбоксилаза (gamma-glutamyl carboxylase, GGC)

ЭРВК — эпексид редуктаза витамина К (vitamin K epoxide reductase, VKORC1)

РВК — редуктаза витамина К (vitamin K reductase, VKRC)

ЛПС — липополисахарид (lipopolysaccharide)

АФК — активные формы кислорода (reactive oxygen species, ROS)

12-ЛОГ — Арахидонат-12-липоксигеназа (Human Arachidonate 12-lipoxygenase)

3-КДС — 3-кето дигидро сфингозин синтаза (серин-С-пальмитойлтрансфераза)

МПК — минеральная плотность кости

МК — менахиноны

ОА — остеоартрит

MGP — матриксный Gla-протеин (matrix Gla protein)

GRP — Gla-богатый-протеин (Gla-rich protein)

ucMGP — некарбоксилированный MGP (Uncarboxylated matrix Gla protein)

dc-ucMGP — дифосфата-декарбоксилированный матриксный Gla-протеин (Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein)

NFκB — ядерный фактор каппа В

ПКВ — ПкарраВ-киназа

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХБП — хроническая болезнь почек

ВВЕДЕНИЕ

Витамин К относится к жирорастворимым витаминам. Широко известна его роль как редокс-витамина в превращении хинона в гидрохинон и обратнo, также в качестве гормоно- и энзимовитамина

он индуцирует синтез ряда белков и участвует в реакции карбоксилирования, что лежит в основе синтеза II, VII, IX, X факторов свертывающей системы крови, а также антитромботических белков С и S.

Роль витамина К как ключевого фактора свертывания крови была впервые задокументирована в 1936 году. Исследователи отметили, что цыплята, получающие питание с низким содержанием жиров, чаще имели признаки кровотечения [1]. После анализа липидной фракции диеты был выделен новый антигеморрагический жирорастворимый фактор, или витамин К. Присвоение буквы «К» имеет ассоциацию с первой буквой немецкого слова «Коагуляция», что считалось наиболее существенной характеристикой нового фактора [1]. Однако с тех пор были выделены и другие «некоагулянтные» свойства витамина К, которые привлекли внимание специалистов в различных областях медицины по всему миру.

Семейство витаминов К состоит из множества жирорастворимых молекул схожей структуры, содержащих кольцевую структуру 2-метил-1,4-нафтохинона, называемую менадионом. Витамин К встречается в виде двух витамеров: витамина К1 (также известного как филлохинон) и витамина К2 (обозначаемого как менахиноны (МК)) (рис. 1). Филлохинон содержит фитильную боковую цепь, которая включает 4 пренильных звена [2]. Менахиноны содержат ненасыщенную алифатическую боковую цепь с переменным числом пренильных звеньев, обозначаемых от МК-4 до МК-13, в зависимости от их длины. Число пренильных звеньев указывает на соответствующий тип менахинона. Витамин К2 можно разделить на подтипы, а именно: К2 с короткой цепью (например, менахинон-4; МК-4) и с длинной цепью (например, МК-7, МК-8 и МК-9). Для К2 в настоящее время не существует официальной стандартной суточной дозы (RDI). Тем не менее очевидно влияние К2 на улучшение метаболизма костей, а также здоровья при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), хронических заболеваниях почек и отдельных видах рака, что активно изучается в последние десятилетия.

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА К

В природе жирорастворимый витамин К представлен двумя формами: растительный филлохинон, или К1, и бактериальный менахинон, или К2. Синтетический аналог витамина метил нафтохинон бисульфид (викасол) считается водорастворимым.

Наиболее распространённой формой витамина К, присутствующей в рационе, является К1 [4]. Он содержится в зеленых овощах и хлорофиллах растений (см. Таблицу 1). В норме 80% витамина К1 всасывается из тонкой кишки в лимфу в составе хиломикронов и переносится липопротеидами,

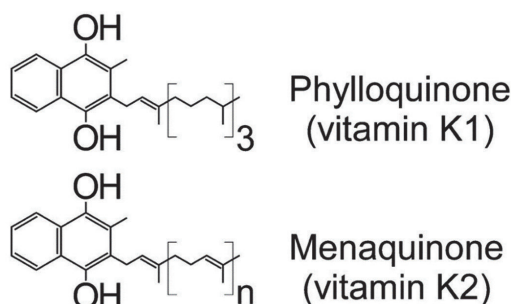


Рис. 1. Семейство витаминов К [3]

тогда как менахиноны К2 синтезируются микробиотой кишечника [5] или содержатся в продуктах питания, где бактерии являются частью производственного процесса [6].

Рекомендуемое количество потребляемого витамина К для взрослого человека составляет 90–120 мкг в сутки [7].

Таблица 1.

Содержание витамина К в основных продуктах питания [8]

Название продукта	Содержание витамина К в 100 г (мкг)	Процент суточной потребности (%)
Петрушка (зелень)	1640	1367
Клоповник посевной, или кресс-салат	542	452
Шпинат (зелень)	483	403
Бasilik (зеленый)	415	346
Печень гусиная	369	307
Салат листовой (зелень)	173	144
Капуста брокколи	102	85
Капуста белокочанная	76	63
Чернослив	59,5	50
Капуста пекинская	42,9	36
Сельдерей (корень)	41	34
Кешью	34,1	28
Авокадо	21	18
Голубика	19,3	16
Гранат	16,4	14
Огурцы	16,4	14
Капуста цветная	16	13

Основные источники К1 включают шпинат и капусту, а усвояемость диетического К1 увеличивается в присутствии жирных кислот, содержащихся в растительных и животных маслах. Кроме того, К1 также можно найти в таких фруктах, как авокадо, киви и виноград [9].

К известным источникам К2 относят ферментированные продукты питания, мясо и молочные продукты [10]. Ферментация соевых бобов с помощью *Bacillus natto* (японское блюдо «натто») характеризуется как одно из самых богатых по содержанию К2, в частности МК-7 [11]. Молочные продукты являются вторым по содержанию источником К2 в рационе. Считается, что твердые сыры содержат наибольшее количество менахинонов [12]. Другими заметными источниками К2 являются куриное мясо, яичные желтки, квашеная капуста, говядина и лосось [10]. В последнее время появляется все больше данных о способности кишечных бактерий самостоятельно синтезировать витамин К [13].

При нормальной работе панкреатобилиарной системы витамин К1 всасывается в тонком кишечнике, а витамин К2 — в толстом кишечнике [14] (см. Рис. 2). Обе формы транспортируются через лимфатическую систему в богатых триглицеридами хиломикронах [15]. Большая часть витамина К1 остается в печени, однако незначительный процент возвращается в кровоток и переносится липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) во внепеченочные ткани [15]. Витамин К2 переносится липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) во внепеченочные ткани. Исключением является МК-4, который может переноситься липопротеинами высокой или низкой плотности [15].

Распределение витамина К в тканях варьируется [14]; основные запасы К1 находятся в печени, сердце и поджелудочной железе, тогда как К2 с длинной цепью обнаруживаются в печени, а МК-4 — в поджелудочной железе, головном мозге и легких [16-17]. Однако независимо от формы и места хранения запасы необходимо пополнять регулярно, поскольку количество их минимально.

ФУНКЦИИ ВИТАМИНА К

Известно, что обе формы витамина К действуют как кофакторы в процессе карбоксилирования витамин К-зависимых протеаз (ВКЗП). Восстановленная форма витамина К (витамин К-гидрохинон, КН2) является активным кофактором фермента γ -глутамилкарбоксилазы (ГТК), при стимуляции которой глутамат (*Glu*) превращается в гаммакарбоксиглутамат (*Gla*). Для данной реакции также требуются диоксид углерода и кислород. В ходе карбоксилирования 2,3-эпоксид витамина К (КО) непрерывно перерабатывается эпоксид редуктазой витамина К (ЭРВК) и редуктазой витамина К (РВК) в его хинон (К) и КН2 формы в процессе, известном как цикл витамина К [18-19] (см. Рис. 3). Благодаря этому эффективному процессу рециркуляции витамина К, организм может полноценно выполнять свои функции в условиях как ограниченного запаса витамина К, так и минимального количества его потребления [20]. Следует отметить, что более высокая биологическая активность МК-7 по сравнению с К1 в качестве кофактор-опосредованного карбоксилирования белков как в печеночных, так и во внепеченочных тканях подтверждается несколькими исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Исследование *in vitro* показало, что кофакторная активность витамина К увеличивается с ростом длины алифатической боковой цепи [21].

В дополнение к предполагаемому участию некоторых ВКЗП в воспалительных процессах, витамин К, вероятно, действует в качестве активного противовоспалительного и антиоксидантного агента, причем независимо от активности кофактора ГТК. Несколько исследований *in vitro* и на животных показали, что витамин К снижает активацию ядерного фактора каппа В (NF κ B) и ингибирует α/β фосфорилирование I κ караВ-киназы (IKK) с последующим снижением продукции провоспалительных цитокинов [23]. Была предложена теория, что данный механизм опосредован через нафтохиноновое кольцо витамина К, что объясняет выделение двух форм витамина К — К1 и К2. На мышинной модели К1 и К2 (МК-3, МК-4 и МК-7) подавляют накопление липосахарида (ЛПС), соответственно,

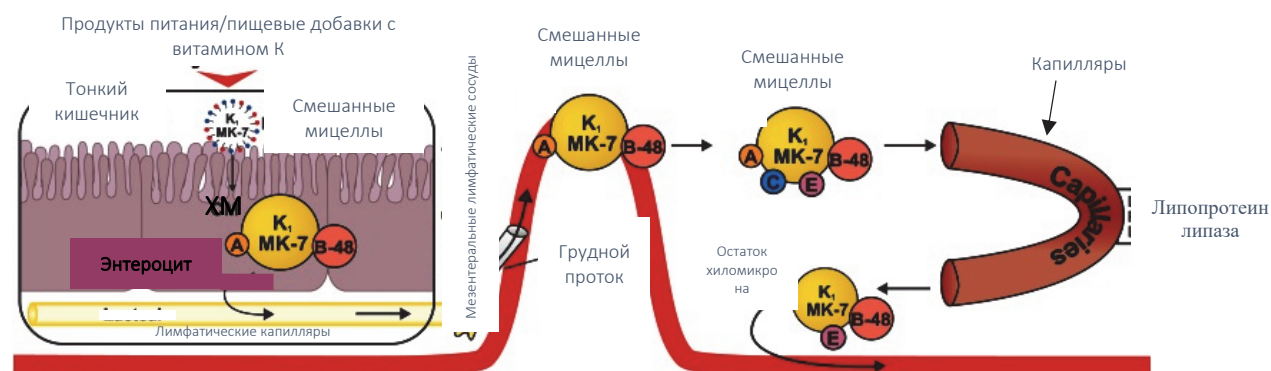


Рис. 2. Метаболизм витамина К

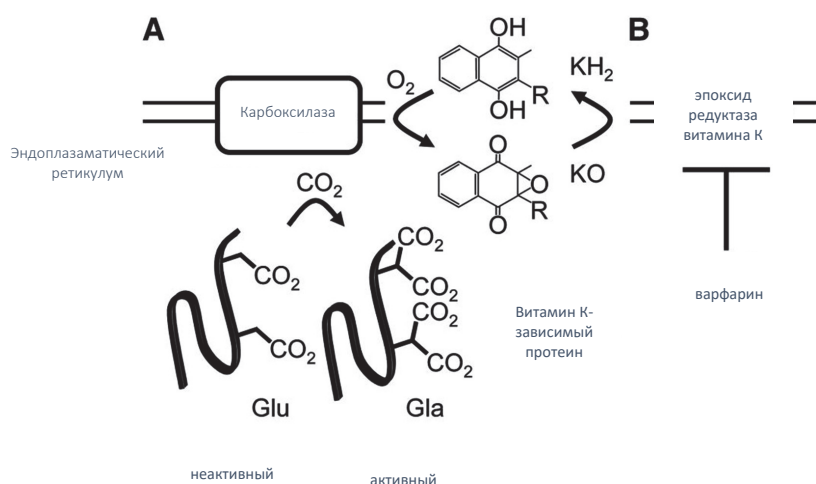


Рис. 3. Цикл витамина К [22]

скорость индуцированного воспалительного состояния замедляется.

Антиоксидантные функции витамина К, в частности его восстановленной формы (КН₂), проявляются в защите фосфолипидных мембран от перекисного окисления за счет прямого поглощения активных форм кислорода (АФК) [17,24]. Огромная роль в формировании антиоксидантной активности отводится ферменту субъединицы 1 комплекса эпоксид редуктазы витамина К (ЭРВК1), который ответственен как за увеличение количества внутриклеточного КН₂, так и за снижение внутриклеточных АФК [25]. Было показано, что в культивируемых нейронах и олигодендроцитах витамин К путем ингибирования активации 12-липоксигеназы (12-ЛОГ) предотвращает гибель клеток, вызванную окислительным стрессом [26]. Недавнее исследование, направленное на оценку влияния витамина К на окислительно-восстановительный метаболизм остеобластов человека, культивируемых в присутствии биоматериалов на основе гидроксиапатита, продемонстрировало, что витамин К предотвращает развитие дисбаланса редокс-реакций за счет снижения уровней АФК. Наибольший эффект был получен с МК-7 [27].

Участие витамина К в метаболизме сфинголипидов известно уже несколько десятилетий. Однако недавно этот факт вновь привлек к себе повышенное внимание в связи с предполагаемыми эффектами метаболизма сфинголипидов на процесс старения и его участием в развитии нейродегенеративных расстройств, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона [26,28,29]. Было показано, что витамин К активирует 3-кето дигидро сфингозин (3-КДС) синтазу (также известную как серин-С-пальмитоилтрансфераза), которая является ферментом, участвующим в начальной стадии биосинтеза сфинголипидов [30], и сульфотрансферазу, ответственную за синтез сульфатидов. У крыс лечение варфарином было связано с подавлением активности 3-КДС-синтазы и сульфотрансферазы на фоне значительного снижения сульфатидов

мозга, сфингомиелина и цереброзидов [31]. Данные о связи определенных витамеров витамина К с метаболизмом сфинголипидов у человека известны более 30 лет, но они все еще требуют дальнейшего изучения и поиска практического применения.

Преобладающей формой витамина К в мозге крыс и человека является МК-4 [29, 32]. У крыс стимулирующий эффект витамина К на активность ферментов метаболизма сфинголипидов наблюдался при использовании К1 или МК-4 в качестве источника витамина К [33]. Кроме того, было показано, что концентрация МК-4 в головном мозге крысы положительно коррелирует с концентрацией сфинголипидов, особенно с сульфатидами и сфингомиелином, и как К1, так и МК-4 увеличиваются с потреблением К1. Это согласуется с представлением о том, что МК-4 является результатом конверсии К1 и что церебральный МК-4 возникает в результате приема К1 [34]. Несколько исследований на людях продемонстрировали наличие взаимосвязи между низким уровнем К1 и риском развития болезни Альцгеймера и ухудшением памяти у пожилых людей [26,35]. Однако конкретные взаимосвязи между более высокими уровнями К1 или МК-4 и синтезом сфинголипидов требуют дальнейшего выяснения.

В настоящее время особое внимание исследователями уделяется потенциальным противораковым эффектам витамина К. Хотя эта тема не будет рассматриваться в данном обзоре, стоит отметить, что витамин К участвует в ингибировании нескольких линий опухолевых клеток. Это действие осуществляется главным образом путем индукции апоптоза и остановки клеточного цикла раковых клеток посредством различных механизмов [36-37]. Среди различных форм витамина К было показано, что К2 подавляет несколько линий раковых клеток без побочных эффектов и был выбран в качестве возможного многообещающего агента для профилактики рака и клинической терапии. Очевидно, что имеющиеся наблюдения не позволяют сделать однозначные выводы о роли витамина

К2 в улучшении прогноза онкологических больных и для понимания его потенциала необходимы дальнейшие исследования, в том числе и в отсроченном периоде [38].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К

Дефицит витамина К встречается нечасто и обычно связан с определенными состояниями, которые меняют его метаболизм, например нарушения всасывания (синдром мальабсорбции), прием лекарственных препаратов (в первую очередь антикоагулянтов на основе кумарина и антибиотиков), рацион питания с крайне низким содержанием витамина К в пище.

Как было неоднократно упомянуто, витамин К является жирорастворимым. Поэтому любые желудочно-кишечные расстройства, сопровождающиеся нарушением всасывания жиров, могут стать причиной нарушения усвоения и дефицита витамина К, например при наличии целиакии, муковисцидоза, язвенного колита, холестаза, синдрома короткой кишки или в качестве осложнений в исходе бариатрического хирургического вмешательства. Эти состояния могут привести к нарушению всасывания витамина К и, в конечном счете, к недостаточной концентрации витамина К в организме.

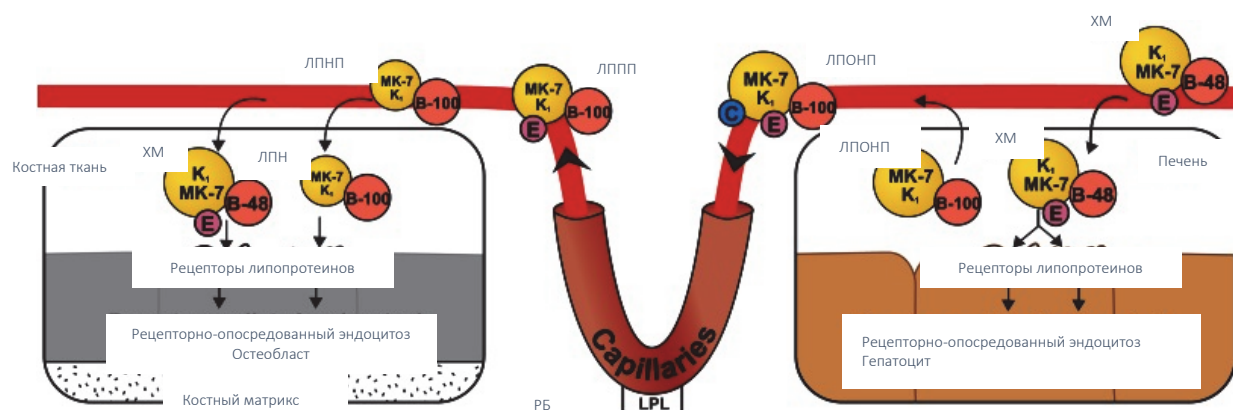
Дефицит витамина К в настоящее время наблюдается у пациентов, получающих длительную пероральную антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия. Этот эффект достигается за счет снижения количества бактерий, продуцирующих витамин К в кишечнике. Такие антибиотики, как цефалоспорины, включают боковую цепь N-метилтиотетразола и, предположительно, играют роль ингибиторов печеночной ЭРВК [39]. Исследование «случай — контроль», проведенное среди 6191 пациента, продемонстрировало ассоциацию антибактериальной терапии (на примере цефалоспоринов) продолжительностью более 48 часов с более высоким риском геморрагических явлений [40].

Усвоению витамина К препятствует прием и других лекарств. К ним относятся препараты, назначаемые для снижения уровня холестерина при дислипидемии (секвестранты желчных кислот, такие как колесевелам и холистирамин), а также используемые для лечения ожирения (орлистат). Отметим, что подобная терапия может влиять на всасывание жирорастворимых витаминов в целом, соответственно, приводить к снижению уровня витаминов А, D, Е, К [41]. В этих ситуациях могут быть рекомендованы своевременный лабораторный контроль и назначение добавок, содержащих жирорастворимые витамины, пациентам из группы риска.

ВИТАМИН К И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Остеопороз. Влияние биологически активных добавок, содержащих витамин К, на метаболизм костей, оценивалось в различных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Большинство этих исследований проводились с участием женщин в постменопаузе с остеопорозом. Их результаты продемонстрировали, что обе формы витамина К оказывают защитное действие на здоровье костей, увеличивая прочность костей и снижая процессы резорбции костной ткани, тем самым снижая риск переломов [42–45] (см. рис. 4).

Тем не менее в литературе все же встречаются несоответствия. В исследовании, проведенном в рамках Датского исследования профилактики остеопороза (Danish Osteoporosis Prevention Study — DOPS) с участием когорты женщин в перименопаузе, был сделан вывод о том, что добавление витамина К1 не влияет на МПК и риск переломов [46,47]. При этом анализ данных местного исследования здоровья Hordaland показал, что низкое потребление витамина К1 было связано с повышенным риском переломов, в то время как данных о влиянии К2 на метаболизм костей обнаружено не было [48].



Примечание: ХМ — хиломикрон, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности

Рис. 4. Витамин К в метаболизме костной ткани

Интересно, что при сравнении свойств К1 и МК-7 были выделены схожие варианты абсорбции обеих форм, однако МК-7 способен вызывать более полное карбоксилирование остеокальцина (ОК) в кости [41]. Фактически высокие дозы витамина К2 оказались эффективными для профилактики и лечения остеопороза, хотя большинство этих исследований первоначально проводилось в Японии [49-50].

Анализ результатов РКИ с участием 4378 женщин с остеопорозом продемонстрировал положительный эффект от приема менатетренона (МК-4) в дозе 45 мг/сутки, который был выявлен только в случае тяжелого постменопаузального остеопороза [51]. Метаанализ, включающий 19 РКИ с участием 6759 пациентов, запланированный для оценки эффекта витамина К2 в профилактике и лечении остеопороза у женщин в постменопаузе [52]. Авторы пришли к выводу, что лечение К2 могло улучшить показатели минеральной плотности кости (МПК) в позвоночнике и снизить риск переломов у данной когорты, хотя у женщин в постменопаузе без остеопороза подобного эффекта не наблюдалось. Недавно были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа, куда вошли 36 РКИ с участием 11 112 участников. В большинстве исследований, включенных в анализ, использовалась форма витамина К2 МК-4 (45 мг/сутки), в некоторых применялись витамин К1 и некоторые варианты МК-7 в различных дозировках [53]. По данным наблюдения уже более масштабной базы пациентов, добавление витамина К не влияет на исходы перелома позвонков и практически влияет на МПК у пациентов в постменопаузе и остеопорозе.

Фактически оказываемый на МПК эффект добавок витамина К остается предметом разногласий и дискуссий в литературе [54]. Отсутствие единого мнения может быть связано с рядом ограничений, таких как небольшое число участников исследований или непродолжительный период наблюдений. Кроме того, учитывая вариабельность доз добавок витамина К2, включенных в различные исследования, и неоднозначные выводы, разумно предположить, что разные формы витамина К, по-видимому, имеют неодинаковые уровни активности и что для полного карбоксилирования остеокальцина могут потребоваться более высокие дозы. В одно из первых крупномасштабных исследований, проведенных около 40 лет назад в Японии (JOINT-03), были включены женщины с остеопорозом (средний возраст 75,3 года). В первую группу вошли пациентки (n = 931) на терапии витамином К2 (45 мг/сутки) и ризедронатом (2,5 мг/сутки), а в другую (n = 943) — пациентки, которые принимали только ризедронат (2,5 мг/сутки). В обеих группах частота переломов, изменения МПК, рост и концентрации некарбоксилированного остеокальцина оценивались в течение 2-летнего периода наблюдения.

Авторы пришли к выводу, что с точки зрения профилактики переломов между обоими методами лечения разница отсутствует [55]. Опубликованное в 2019 году проспективное исследование оценивало эффект возрастающих доз МК-4 на улучшение карбоксилирования остеокальцина. Исследование проводилось на когорте женщин в постменопаузе с остеопоротическими переломами и показало, что добавление МК-4 в дозе 5 или 45 мг/сутки снижает концентрацию некарбоксилированного остеокальцина до уровня, характерного для более молодых и здоровых взрослых. Авторы также пришли к выводу, что более высокие дозы МК-4 были более эффективными без серьезных побочных эффектов [56].

Остеоартрит. РКИ, посвященные влиянию витамина К на остеоартрит (ОА), весьма ограничены, и большинство из них касается влияния только витамина К1. Первое указание на связь между низким уровнем витамина К в плазме и распространенностью ОА крупных и мелких суставов было заявлено в результате наблюдательного исследования Framingham Offspring с участием 672 человек [57]. Схожие результаты были получены в Японском обсервационном исследовании (n = 719), в котором использовалась информация о рационе питания [58]. Продольный анализ с 1180 пациентами из многоцентрового исследования остеоартрита (MOST) позволил сделать вывод, что низкий уровень К1 в плазме был связан с повышенным риском развития ОА [59]. В соответствии с этими результатами субанализ данных Health ABC Study в течение трех лет наблюдения показал, что вероятность потери суставного хряща больше у пациентов с очень низким уровнем К1 в плазме крови [60].

Было показано, что ВК3П, а именно остеокальцин, матриксный Gla-протеин (MGP) и, в последнее время, Gla-богатый-протеин (GRP), связаны с ОА. Клиническое исследование с участием 25 японских пациентов с двусторонним ОА коленного сустава определило уровни ucOC в сыворотке и продемонстрировало, что некарбоксилированный остеокальцин может быть полезным маркером для оценки патофизиологического состояния коленного ОА [61]. Результаты экспериментов *in vitro* и *ex vivo* показали, что некарбоксилированный MGP (ucMGP) был связан с повышенной минерализацией хряща при ОА, предполагается, что дефицит витамина К может способствовать патологической минерализации при ОА [62].

Данные обсервационного перекрестного исследования с участием 26 пациентов с артритом и 30 добровольцами в контрольной группе продемонстрировали, что соотношение синовиального и сывороточного ucMGP было значительно выше при воспалительном артрите по сравнению с артритом невоспалительной этиологии. Однако, хотя при сравнении с контролем у пациентов с ОА

наблюдались более высокие уровни ucMGP, результаты статистической значимости не достигли [63].

Кроме того, 523 участника исследования Health ABC Study с ОА коленного сустава участвовали в трехлетнем проспективном наблюдательном исследовании, целью которого было изучить связь K1 со структурными особенностями ОА коленного сустава у независимо проживающих пожилых. Было обнаружено, что люди с повышенными уровнями ucMGP на исходном уровне с большей вероятностью имеют остеофиты, поражения костного мозга, субсуставные кисты и повреждения мениска. У участников с очень низким K1 в плазме вероятность ухудшения состояния суставного хряща и повреждения мениска в течение 3 лет была в 1,7 и 2,6 раза выше, хотя ucMGP не был связан с прогрессированием каких-либо признаков ОА [64]. Основываясь на этих открытиях, авторы предположили возможное участие витамина К в ОА независимо от его функции в карбоксилировании MGP.

При этом уже трехлетнее РКИ ($n = 378$) не выявило положительного влияния приема витамина K1 (500 мкг/день) на прогрессирование ОА кисти по сравнению с группой плацебо в ходе оценки рентгенологической картины у пожилых людей [65].

В дополнение к имеющимся данным о MGP и остеокальцине, недавно были опубликованы сведения о роли GRP в патофизиологии ОА. Доказательства доклинических исследований продемонстрировали преобладание недекарбоксилированных форм GRP в хрящах и синовиальной мембране пациентов с ОА [66]. GRP был предложен как новый фактор, отражающий и связывающий два патологических процесса в основе ОА: минерализацию и воспаление [67].

Следует отметить, что несколько исследований *in vitro* подтвердили новую функцию витамина К в качестве не только кофактора ГТК, но и независимого противовоспалительного агента, влияющего на состояние суставов [68-69].

Очевидно, что на основании результатов доступных РКИ окончательный вывод о причинно-следственной связи сформировать весьма сложно и полученные данные требуют дальнейшего изучения, но в целом они весьма убедительно указывают на положительную роль витамина К в формировании и обмене костной и хрящевой тканей, а также предполагают наличие защитного эффекта витамина К у пациентов с ОА. Необходимы дальнейшие и более крупные клинические интервенционные исследования для оценки влияния витамина К на профилактику ОА. В первую очередь необходимо оценить эффективность различных форм витамина К в качестве терапевтических агентов и раскрыть их роль как модуляторов во взаимодействии между основными процессами, приводящими к прогрессированию болезни, минерализацией и воспалением.

Сердечно-сосудистые заболевания. В последнее десятилетие появляется все больше данных клинических исследований, демонстрирующих связь между уровнем витамина К и ССЗ. Считается, что витамин К снижает риск ССЗ, но есть и противоположные данные. Вероятно, это связано с различными эффектами K1 и K2, хотя большинство исследований не изучали обе формы витамина К одновременно.

Часть исследований показали обратную связь между потреблением K2 и заболеваемостью ишемической болезнью сердца (ИБС) и кальцифицированием коронарных артерий [70], что согласуется с защитной ролью витамина К, получаемого с пищей, в отношении риска развития крупных сердечно-сосудистых событий. Эти исследования включали изучение как витамина K1, так и нескольких подтипов K2. В наблюдательном голландском исследовании с участием 564 женщин высокое потребление K2 было связано со снижением кальцифицирования коронарных артерий, в то время как потребление K1 — нет [71]. Ранее в исследовании Роттерхама также изучалось потребление как K1, так и K2, но связи различных подтипов K2 с кальцифицированием коронарных артерий не рассматривались. В этом исследовании был также продемонстрирован защитный эффект потребления K2 с пищей в качестве профилактики ИБС у мужчин и женщин старшего возраста, но не для K1 [70,73]. Кроме того, масштабное проспективное исследование с использованием данных о 16 057 пожилых женщинах, наблюдаемых в течение 8,1 года, показало, что более высокое потребление витамина K2 с пищей было связано с более низкой заболеваемостью ИБС и в основном обусловлено подтипами МК-7, МК-8 и МК-9 [73,74].

В большинстве опубликованных исследований дифосфата-декарбоксилированный матриксный Gla-протеин (dc-ucMGP) использовался для оценки перекрестной связи между статусом циркулирующего витамина К и ССЗ [75]. Согласно недавно опубликованным обзорам [76,77], несколько клинических обсервационных исследований показали связь между повышенным уровнем dc-ucMGP с кальцификацией сосудов и исходами ССЗ. Эти исследования проводились в основном среди людей с высоким риском развития ССЗ, например при наличии ХБП [78], диабета и гипертонии [79], или пациентов, длительно принимавших антикоагулянтную терапию варфарином [80]. В целом растущее количество данных РКИ указывает на связь между статусом витамина К, более высоким уровнем циркулирующего dc-ucMGP и риском ССЗ, в том числе за счет более выраженного кальциноза коронарных и периферических артерий, увеличения скорости распространения пульсовой волны и повышения жесткости сосудистой стенки [81,82]. Кроме того, проспективное исследование ($5,6 \pm 1,2$ года) с участием 577 пожилых людей, включенных

в исследование LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam), показало, что более высокий уровень dc-ucMGP коррелировал со значительно более высоким риском развития ССЗ [83-84].

Субанализ 635 пациентов из исследования Health (наблюдение около 12 лет) показал, что низкий уровень К1 ассоциирован с высоким риском ССЗ у пожилых людей с гипертонической болезнью, однако при ее отсутствии подобная закономерность также исчезала [85,86].

Интересны результаты метаанализа, включающего в общей сложности 11 проспективных когортных исследований с участием 33 289 пациентов, где была проведена оценка связи между dc-ucMGP и риском ССЗ. Результаты показали, что более высокие уровни циркулирующего dc-ucMGP указывают на недостаточность витамина К и ассоциированы с более высоким риском ССЗ и общей смертностью. В заключение авторы предполагают, что dc-ucMGP может служить независимым риском смертности, хотя и подчеркивают, что для подтверждения этой связи необходимы исследования на больших популяциях [87]. Однако уровень dc-ucMGP у женщин в постменопаузе в случае проведения терапии витамином К1 был более низким. Стоит отметить, что нормализация уровня dc-ucMGP не коррелировала с кальцинированием коронарных артерий [88]. Кроме того, в длительном 11-летнем наблюдательном исследовании было продемонстрировано, что высокий уровень dc-ucMGP, предполагающий низкий уровень витамина К, не был связан с увеличением риска ИБС или инсульта [89]. Интересно, что результаты другого проспективного исследования состояния здоровых женщин в постменопаузе показали, что более высокий уровень циркулирующего К1 был связан с более выраженным кальцифицированием коронарных артерий. Авторы предположили, что объем получаемого с пищей витамина К1 недостаточен для поддержания его протективного эффекта [89].

В работе 2015 года ($n = 244$, средний возраст $59,5 \pm 3,3$ года) было показано, что прием МК-7 (180 мкг/сутки) на протяжении 3 лет снижает жесткость сосудистой стенки у здоровых женщин в постменопаузе. Наиболее яркие позитивные результаты были отмечены в подгруппе, где изначально у пациенток была выявлена высокая жесткость сосудистой стенки в бассейне сонных артерий [90]. Низкий уровень витамина К у пациентов с ХБП был связан с высокой распространенностью кальцинирования периферических артерий и сердечно-сосудистой смертностью [91]. В 2014 г. было выполнено проспективное рандомизированное слепое исследование с участием 200 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Авторами была проведена оценка эффекта высоких доз МК-7 и доказано дозозависимое снижение dp-ucMGP при добавлении МК-7 [92,93]. Данные

выводы требуют подтверждения в более крупных клинических исследованиях, посвященных влиянию терапии витамином К на прогрессирование ССЗ и смертность среди пациентов, находящихся на гемодиализе.

Следует отметить, что недавнее проспективное обсервационное исследование выявило потенциальную роль циркулирующего GRP как нового биомаркера кальцинирования сосудов. В этом исследовании с участием 80 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП 2–4 стадии было обнаружено, что уровень общего GRP в сыворотке крови коррелировал с ухудшением функции почек и являлся независимым фактором риска кальцинирования сосудов [94].

В настоящее время современные клинические исследования все еще весьма ограничены небольшим числом выборок и значительной связанной с ними гетерогенностью. Необходимы более надежные исследования с участием большего числа пациентов, направленные на изучение влияния различных форм витамина К как на замедление процессов кальцинирования сосудов и снижение жесткости сосудистой стенки, так и на снижение риска сердечно-сосудистых событий.

Роль витамина К в антикоагулянтной терапии.

Известно, что антикоагулянты используют для предотвращения роста уже имеющихся тромбов или при наличии риска их развития. Эффект, оказываемый антикоагулянтами, осуществляется за счет торможения формирования нитей фибрина и влияния тромбина на фибрин.

Современная классификация антикоагулянтов выглядит следующим образом:

- Парентеральные:

Непрямые (НФГ, НМГ, фондапаринукс).

Прямые: Блокаторы F II (гирудин, бивалирудин, аргатромбан); Блокаторы F X (отамиксабан).

- Оральные:

Непрямые (антагонисты витамина К).

Прямые: Блокаторы F II (дабигатрана этексилат); Блокаторы F X (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан).

С точки зрения изучения витамина К для нас больший интерес представляют антагонисты витамина К. Антагонисты витамина К (АВК) являются пероральными антикоагулянтами непрямого действия, которые уменьшают образование в печени четырёх витамин К-зависимых факторов свёртывания крови (II, VII, IX, X), что приводит к снижению уровня тромбина.

Известны 2 группы АВК: производные индан-диона (фениндион) и кумарина (варфарин, аценокумарол). Варфарин является препаратом выбора, обеспечивающим наиболее стабильное антикоагуляционное действие, кроме того, данный препарат имеет наиболее богатую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения.

Несмотря на противоречивость данных по поводу влияния АВК на МПК и переломы, длительное лечение препаратами этого класса приводит к снижению МПК и как результат к низкоэнергетическим переломам. Тем не менее не изучена критическая продолжительность воздействия АВК, которая может привести к увеличению риска переломов, т.к. исследования не оценивали долгосрочное воздействие АВК [101]. Многие авторы считают, что витамин К должен присутствовать в рационе у пациентов, принимающих АВК, для профилактики остеопороза [101]. При приеме варфарина большое внимание уделяется ознакомлению пациента с информацией об особенностях питания. Распространено мнение, что потребление витамина К с пищей может снижать антикоагулянтный эффект АВК. В течение многих лет пациентам, получавшим АВК, рекомендовалось снизить содержание витамина К в рационе, чтобы избежать влияющего на антикоагулянтную стабильность взаимодействия пищевых продуктов с лекарствами. Это предположение стало одним из стимулов развития и введения не-АВК пероральных антикоагулянтов (НОАК, ранее назывались новыми или новыми пероральными антикоагулянтами), которые непосредственно ингибируют тромбин (дабигатран) или фактор Ха (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан). В отличие от варфарина, НОАК воздействуют на каскад коагуляции избирательно и блокируют образование только одного фактора свёртывания — Па (дабигатран) или Ха (ривароксабан и апиксабан). Однако несмотря на значимые преимущества в применении НОАК в виде отсутствия необходимости контроля МНО, варфарин остается препаратом выбора для больных с СКФ <30 мл/мин и при наличии механических протезов клапанов сердца. В связи с этим практикующим врачам необходимо проводить просвещающие беседы с пациентами, находящимися на данной терапии, с целью снижения развития побочных эффектов.

Питание пациентов, принимающих АВК. Вопрос питания пациентов, принимающих АВК, был поднят несколькими международными обществами, такими как Американская кардиологическая ассоциация (АНА), Европейское общество кардиологов и Американский колледж кардиологии (АСС). К сожалению, некоторая неопределенность в отношении выбора варианта подходящей диеты остается и на сегодняшний день. В частности, кардиологические ассоциации США АНА/АСС относительно терапии варфарином в 2003 г. сообщили, что повышенное потребление витамина К с пищей, достаточное для уменьшения антикоагулянтного ответа на варфарин, происходит у пациентов, потребляющих преимущественно зеленые овощи (см. Таблицу 2). Результаты исследований о влиянии потребления витамина К с продуктами питания

на коагуляцию у пациентов на терапии АВК противоречивы и неоднозначно оценены экспертами.

Зарегистрированное ежедневное потребление витамина К с пищей колеблется от 76 до 217 мг. Исследования, сообщающие о взаимодействии между диетическими добавками витамина К и коагуляцией, показали, что какое-либо влияние на коагуляцию может быть обнаружено только при высоком потреблении витамина К (т.е. >450 мг/день), что соответствует примерно 118 г/день сырых зеленых листьев салата, 106 г/день — вареной брокколи или 30 г/день вареного шпината [100]. Эти результаты могут быть объяснены тем, что витамин К, поступающий с пищей в основном в виде зелени и листовых овощей, имеет низкую и переменную абсорбцию. Например, предыдущие исследования показали, что биодоступность витамина К из шпината составляет всего 5% по сравнению с 15% от этого же количества из чистых витаминных препаратов [95]. В дополнение к этому различная скорость всасывания из продуктов, содержащих витамин К, заключается в том, что циркулирующая концентрация витамина К может зависеть от полиморфизма различных ферментов, регулирующих его усвоение, таких как ферменты цитохрома Р-45028 и ферменты, участвующие в метаболизме липопротеинов [96].

Итальянские ученые изучили влияние средиземноморской диеты на долю времени в целевом диапазоне МНО. Как известно, средиземноморская диета характеризуется потреблением продуктов, богатых витамином К, таких как фрукты и овощи. В исследование было включено 553 больных с фибрилляцией предсердий (ФП), которых наблюдали в течение 30 месяцев. В результате исследования отличий в среднем времени пребывания МНО в целевом диапазоне как среди пациентов, потребляющих овощи в рамках средиземноморской диеты, так и среди употребляющих овощи в меньшем количестве, обнаружено не было. Сделан вывод, что содержания витамина К в продуктах недостаточно, чтобы повлиять значительно в долгосрочной перспективе на стабильность антикоагулянтной терапии [97].

Имеющиеся результаты исследований не подтверждают текущие рекомендации по изменению диетических привычек при начале терапии с АВК. Ограничения потребления витамина К с пищей не кажутся действенной стратегией для улучшения качества антикоагулянтной терапии. Возможно, было бы более уместно сохранить стабильные диетические привычки пациента, что позволит избежать значительных изменений в потреблении витамина К. Таким образом, при приеме антикоагулянтов какой-либо специальной диеты обычно не рекомендуется. Однако нужно учитывать, что изменения диетических пристрастий в силу разных причин и изменение поступления с пищей витамина К могут изменять действие препаратов.

Таблица 2.

Содержание витамина К в основных продуктах питания

Продукты питания с низким содержанием витамина К		Продукты питания с высоким содержанием витамина К	
Артишок Авокадо (1/2 чашки) Бананы Черные бобы Морковь Цветная капуста Сельдерей Нут (основной ингредиент хумуса) Абельмош съедобный (Бамия 1/2 чашки в приготовленном виде) Пастернак	Кинза Кукуруза Огурец Зеленая фасоль Зеленые перцы Грибы белые Лук Горох (1-2 стакана) Картофель Тыква Редька Красная капуста Сладкий картофель Помидор Тунец (в воде) Репа	Спаржа (консервированная, 1 стакан) Брокколи Брюссельская капуста Листовая зелень Суп из консервированной говядины Клоповник посевной, или кресс-салат Киви (1 стакан) Зелень горчицы Соевые бобы Шпинат Тунец в масле	Зелень репы Растительные напитки (сок с зеленью) Кудрявая капуста, или кале Эндивий, или цикорий салатный
Эти продукты содержат менее 35 мкг витамина К (в расчете на 1 порцию). Вышеуказанные продукты с меньшей вероятностью повлияют на МНО		Эти продукты содержат 60+ мкг витамина К (в расчете на 1 порцию). Эти продукты, скорее всего, повлияют на действие ваших лекарств при употреблении большими порциями	

Источник: База данных питательных веществ Министерства сельского хозяйства США, версия 27.
 Ссылка в интернете MyAFibExperience.org

При этом не стоит как исключать из рациона продукты, содержащие витамин К, так и чрезмерно увеличивать их долю в рационе. Рекомендуется потреблять их в постоянном умеренном количестве.

Также витамин К присутствует в большинстве поливитаминных, мультиминеральных комплексов, но как правило, в количестве менее 75% суточной потребности [98]. Напротив, в диетических добавках отмечено более высокое содержание витамина К — до 4050 мкг (5063% от DV) [99].

Следовательно, при приеме препаратов из группы антагонистов витамина К (АВК) стоит предупреждать пациента о необходимости контроля за потреблением поливитаминов, мультиминеральных комплексов, диетических добавок, так как неадекватный прием входящего в их состав витамина К может влиять на действие АВК и приводить к ослаблению действия лекарства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время известно, что эффекты витамина К выходят далеко за рамки функций системы свертывания крови. Опубликованные в настоящее время результаты серий исследований подтверждают защитную роль витамина К по отношению к возраст-ассоциированным заболеваниям, таким как сердечно-сосудистые заболевания, остеоартрит и остеопороз, однако сведения о пользе приема препаратов витамина К по-прежнему противоречивы. Одним из объяснений этому служит тот факт, что большинство исследований носят наблюдательный характер и в настоящее время существует только ограниченное число рандомизированных

работ. Тем не менее относительная безопасность терапии препаратами витамина К, которая была продемонстрирована, требует определенной критики. Большинство исследователей предлагают относиться к витамину К как к неизвестной переменной, поскольку о побочных эффектах или документально подтвержденной токсичности для К1, МК-4 и МК-7 никогда не сообщалось. Более того, даже в тех случаях, когда дозы превышали рекомендуемые, открытую информацию как от врачей, так и от пациентов найти сложно. Исходя из этого, допустимый и безопасный верхний пороговый уровень потребления пока неизвестен.

Особого внимания требуют пациенты, получающие терапию антикоагулянтами и особенно варфарином. Предполагается, что при стабильной диете и умеренном потреблении продуктов, содержащих витамин К, колебаний МНО быть не должно. Однако стоит ознакомить пациентов с возможными побочными эффектами избыточного потребления витамина К, в том числе на фоне чрезмерного потребления определенных продуктов.

Несмотря на доказательства, подтверждающие положительное воздействие витамина К на здоровье, механизм его действия, основанный на недостаточно изученных функциях с противовоспалительными и антиоксидантными эффектами, еще не известен. Необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности и безопасности терапии препаратами витамина К у пациентов различных возрастных категорий и при наличии различных сопутствующих заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dam H., Schönheyder F. The occurrence and chemical nature of vitamin K. *Biochem. J.* 1936;30:897–901. DOI: 10.1042/bj0300897.
- Shearer M.J., Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.* 2017;100:530–547.
- Rishavy M.A., Berkner K.L. Vitamin K oxygenation, glutamate carboxylation, and processivity: defining the three critical facets of catalysis by the vitamin K-dependent carboxylase. *Adv Nutr.* 2012 Mar 1;3(2):135–48. DOI: 10.3945/an.111.001719. PMID: 22516721; PMCID: PMC3648714.
- Kuwabara A., Uenishi K., Tanaka K. Vitamin K intake and health, consideration from the epidemiological studies. *J Clin Biochem Nutr.* 2021 Sep;69(2):111–121. DOI: 10.3164/jcnn.20-64. Epub 2021 Mar 25. PMID: 34616102; PMCID: PMC8482381.
- Booth S.L. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food Nutr. Res.* 2017;56:5505. DOI: 10.3402/fnr.v56i0.5505.
- Shearer M.J., Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.* 2017;100:530–547.
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData Central external link disclaimer, 2019.
- Tarento T.D.C., McClure D.D., Talbot A.M., Regtop H.L., Biffin J.R., Valtchev P., Dehghani F., Kavanagh J.M. A potential biotechnological process for the sustainable production of vitamin K 1. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2018;69:4–19. DOI: 10.1080/07388551.2018.1474168.
- Marles R.J., Roe A.L., Oketch-Rabah H.A. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. *Nutr. Rev.* 2017;75:553–578. DOI: 10.1093/nutrit/nux022.
- Akbulut A.C., Pavlic A., Petsophonsakul P., Halder M., Maresz K., Kramann R., Schurgers L. Vitamin K2 Needs an RDI Separate from Vitamin K1. *Nutrients.* 2020 Jun 24;12(6):1852. DOI: 10.3390/nu12061852. PMID: 32575904; PMCID: PMC7353270.
- Vermeer C., Raes J., van't Hof C., Knapen M., Xanthoulas S. Menaquinone Content of Cheese. *Nutrients.* 2018;10:446. DOI: 10.3390/nu10040446.
- Sánchez-Fuentes A., Rivera-Caravaca J.M., López-Gálvez R., Marín F., Roldán V. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Drug-Food Interactions: Implications for Clinical Practice and Potential Role of Probiotics and Prebiotics. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 17;8:787235. DOI: 10.3389/fcvm.2021.787235. PMID: 35111826; PMCID: PMC8801490.
- Fusaro M., Mereu M.C., Aghi A., Iervasi G.G.M. Vitamin K and bone. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2017;14(2):200–206. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.200.
- Myneni V., Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral Diseases.* 2017;23(8):1021–1028. DOI: 10.1111/odi.12624.
- Akbari S., Rasouli-Ghahroudi A.A. Vitamin K and bone metabolism: a review of the latest evidence in preclinical studies. *BioMed Research International.* 2018;2018:8. DOI: 10.1155/2018/4629383.4629383.
- Halder M., Petsophonsakul P., Akbulut A.C., Pavlic A., Bohan F., Anderson E., Maresz K., Kramann R., Schurgers L. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 19;20(4):896. DOI: 10.3390/ijms20040896. PMID: 30791399; PMCID: PMC6413124.
- Tie J., Stafford D. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14:236–247. DOI: 10.1111/jth.13217.
- Park D., Kim D.Y., Byun M.R., Hwang H., Ko S.H., Baek J.H., Baek K. Undercarboxylated, But Not Carboxylated, Osteocalcin Suppresses TNF- α -Induced Inflammatory Signaling Pathway in Myoblasts. *J Endocr Soc.* 2022 May 29;6(8):bvac084. DOI: 10.1210/jendso/bvac084. PMID: 35702666; PMCID: PMC9488654.
- Berkner K.L., Runge K.W. Vitamin K-Dependent Protein Activation: Normal Gamma-Glutamyl Carboxylation and Disruption in Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 May 20;23(10):5759. DOI: 10.3390/ijms23105759. PMID: 35628569; PMCID: PMC9146348.
- Chatron N., Hammed A., Benoît E., Lattard V. Structural Insights into Phylloquinone (Vitamin K1), Menaquinone (MK4, MK7), and Menadione (Vitamin K3) Binding to VKORC1. *Nutrients.* 2019 Jan 1;11(1):67. DOI: 10.3390/nu11010067. PMID: 30609653; PMCID: PMC6357001.
- Rishavy M.A., Berkner K.L. Vitamin K oxygenation, glutamate carboxylation, and processivity: defining the three critical facets of catalysis by the vitamin K-dependent carboxylase. *Adv Nutr.* 2012 Mar 1;3(2):135–48. DOI: 10.3945/an.111.001719. PMID: 22516721; PMCID: PMC3648714.
- Fujii S., Shimizu A., Takeda N., Oguchi K., Katsurai T. Systematic synthesis and anti-inflammatory activity of α -carboxylated menaquinone derivatives. Investigations on identified and putative vitamin K2 metabolites. *Bioorg. Med. Chem.* 2015;23:2344–2352. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.03.070.
- Mangge H., Pruessner F., Dawczynski C., Curcic P., Sloup Z., Holter M., Herrmann M., Meinitzer A. Dramatic Decrease of Vitamin K2 Subtype Menaquinone-7 in COVID-19 Patients. *Antioxidants (Basel).* 2022 Jun 24;11(7):1235. DOI: 10.3390/antiox11071235. PMID: 35883726; PMCID: PMC9312339.
- Aksoy A., Al Zaidi M., Repges E., Becher M.U., Müller C., Oldenburg J., Zimmer S., Nickenig G., Tiyerili V. Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1-Like 1 (VKORC1L1) Inhibition Induces a Proliferative and Pro-inflammatory Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 27;8:708946. DOI: 10.3389/fcvm.2021.708946. PMID: 34778390; PMCID: PMC8578699.
- Emekli-Alturfan E., Alturfan A.A. The emerging relationship between vitamin K and neurodegenerative diseases: a review of current evidence. *Mol Biol Rep.* 2022 Nov 3. DOI: 10.1007/s11053-022-07925-w. Epub ahead of print. PMID: 36329336.
- 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;8:325. DOI: 10.3390/cells8040325.
- Stefaniak O., Dobrzyńska M., Drzymała-Czyż S., Przysławski J. Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. *Nutrients.* 2022 Oct 30;14(21):4564. DOI: 10.3390/nu14214564. PMID: 36364826; PMCID: PMC9656789.
- Li S., Kim H.E. Implications of Sphingolipids on Aging and Age-Related Diseases. *Front Aging.* 2022 Mar 3;2:797320. DOI: 10.3389/fragi.2021.797320. PMID: 35822041; PMCID: PMC9261390.
- Lev M., Milford A. The 3-Ketodihydrosphingosine melaninogenic: Synthetase of Bacteroides melaninogenicus: Induction by Vitamin K. *Arch. Biochem. Biophys.* 1973;157:500–508. DOI: 10.1016/0003-9861(73)90668-1.
- Sundaram K.S., Lev M. Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J. Lipid Res.* 1988;29:1475–1479.
- Booth S.L., Shea M.K., Barger K., Leurgans S.E., James B.D., Holland T.M., Agarwal P., Fu X., Wang J., Matuszek G., Schneider J.A. Association of vitamin K with cognitive decline and neuropathology in community-dwelling older persons. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022 Apr 20;8(4):e12255. DOI: 10.1002/trc2.12255. PMID: 35475263; PMCID: PMC9019903.
- Sundaram K.S., Engelke J.A., Foley A.L., Suttie J., Lev M. Vitamin K Status Influences Brain Sulfatide Metabolism in Young Mice and Rats. *J. Nutr.* 1996;126:2746–2751.

34. Chen X., Furukawa N., Jin D.Y., Liu Y., Stafford D.W., Williams C.M., Suhara Y., Tie J.K. Naturally occurring UBIAD1 mutations differentially affect menaquinone biosynthesis and vitamin K-dependent carboxylation. *FEBS J.* 2022 May;289(9):2613–2627. DOI: 10.1111/febs.16291. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34813684; PMCID: PMC9064899.
35. Ding H., Reiss A.B., Pinkhasov A., Kasselmann L.J. Plants, Plants, and More Plants: Plant-Derived Nutrients and Their Protective Roles in Cognitive Function, Alzheimer's Disease, and Other Dementias. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jul 30;58(8):1025. DOI: 10.3390/medicina58081025. PMID: 36013492; PMCID: PMC9414574.
36. Xu F., Chen J., Duan L., Li S. Research progress on the anticancer effects of vitamin K2. *Oncol Lett.* 2018 Jun;15(6):8926–8934. DOI: 10.3892/ol.2018.8502. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29805627; PMCID: PMC5958717.
37. Markowska A., Antoszczak M., Markowska J., Huczyński A. Role of Vitamin K in Selected Malignant Neoplasms in Women. *Nutrients*. 2022 Aug 18;14(16):3401. DOI: 10.3390/nu14163401. PMID: 36014904; PMCID: PMC9413298.
38. Dasari S., Ali S.M., Zheng G., Chen A., Dontaraju V.S., Bosland M.C., Kajdacsy-balla A., Gnanasekar M. Vitamin K and its analogs: Potential avenues for prostate cancer management. *Oncotarget*. 2017;8:57782–57799. DOI: 10.18632/oncotarget.17997.
39. Simes D.C. et al. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age-related diseases // *Nutrients*. — 2020. — T. 12. — № 1. — C. 138.
40. Chen L., Hsiao F., Shen L., Wu F.L., Tsay W. Use of Hypoprothrombinemia-Inducing Cephalosporins and the Risk of Hemorrhagic Events: A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLoS ONE* 2016, 27, e0158407.
41. Vroonhof K., Van Rijn H.J.M., Van Hattum J. Vitamin K deficiency and bleeding after long-term use of cholestyramine. *Neth. J. Med.* 2003, 61, 19–21. MacWalter, R.; Fraser, H.; Armstrong, K. Orlistat Enhances Warfarin Effect. *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 510–512.
42. Ishizu T., Torii S., Taguchi M. Association between serum uncarboxylated osteocalcin levels and nutritional intake in Japanese female athletes. *Phys Act Nutr.* 2022 Sep;26(3):1–5. DOI: 10.20463/pan.2022.0012. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36353824; PMCID: PMC9663258.
43. Crintea A., Dutu A.G., Sovrea A., Constantin A.M., Samasca G., Masalar A.L., Ilju B., Linga E., Neamti L., Tranca R.A., Fekete Z., Silaghi C.N., Craciun A.M. Nanocarriers for Drug Delivery: An Overview with Emphasis on Vitamin D and K Transportation. *Nanomaterials (Basel)*. 2022 Apr 17;12(8):1376. DOI: 10.3390/nano12081376. PMID: 35458084; PMCID: PMC9024560.
44. Zhou M., Han S., Zhang W., Wu D. Efficacy and safety of vitamin K2 for postmenopausal women with osteoporosis at a long-term follow-up: meta-analysis and systematic review. *J Bone Miner Metab.* 2022 Sep;40(5):763–772. DOI: 10.1007/s00774-022-01342-6. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35711002.
45. Simes D.C., Viegas C.S.B., Araújo N., Marreiros C. Vitamin K as a Powerful Micronutrient in Aging and Age-Related Diseases: Pros and Cons from Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 25;20(17):4150. DOI: 10.3390/ijms20174150. PMID: 31450694; PMCID: PMC6747195.
46. Rejnmark L., Vestergaard P., Charles P., Hermann A.P., Brot C., Eiken P., Mosekilde L. No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1122–32. DOI: 10.1007/s00198-005-0044-3. Epub 2006 May 9. PMID: 16683180.
47. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck D., Bresson J.L., Burlingame B., Dean T., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Hirsch-Ernst K.I., Mangelsdorf I., McArdle H.J., Naska A., Nowicka G., Pentieva K., Sanz Y., Siani A., Sjödin A., Stern M., Tomé D., Van Loveren H., Vinceti M., Willatts P., Lambert-Allard C., Przyrembel H., Tetens I., Dumas C., Fabiani L., Ioannidou S., Neuhäuser-Berthold M. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 2017 May 22;15(5):e04780. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4780. PMID: 32625486; PMCID: PMC7010012.
48. Apalset E.M., Gjesdal C.G., Eide G.E., Tell G.S. Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study. *Bone*. 2011;49:990–995. DOI: 10.1016/j.bone.2011.07.035.
49. Shiraki M., Shiraki Y., Aoki C., Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2000;15:515–521. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.3.515.
50. Avenell A., Grey A., Gamble G.D., Bolland M.J. Concerns About the Integrity of the Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study (YOPS) Report, *Am J Med.* 2004;117:549–555. *Am J Med.* 2020 Jun;133(6):e311–e314. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.02.007. PMID: 32532372.
51. Inoue T., Fujita T., Kishimoto H., Makino T., Nakamura T., Nakamura T., Sato T., Yamazaki K. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF Study): A phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J. Bone Miner. Metab.* 2009;27:66–75. DOI: 10.1007/s00774-008-0008-8.
52. Huang Z.B., Wan S.L., Lu Y.J., Ning L., Liu C., Fan S.W. 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;26:1175–1186. DOI: 10.1007/s00198-014-2989-6.
53. Mott A., Bradley T., Wright K., Cockayne E.S., Shearer M.J., Adamson J., Lanham-New S.A., Torgerson D.J. 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;30:1543–1559. DOI: 10.1007/s00198-019-04949-0.
54. Palermo A., Tuccinardi D., D'Onofrio L., Watanabe M., Maggi D., Maurizi A.R., Greto V., Buzzetti R., Napoli N., Pozzilli P., et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism*. 2017;70:57–71. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.032.
55. Tanaka S., Miyazaki T., Uemura Y., Kuroda T., Miyakawa N., Nakamura T., Fukunaga M., Ohashi Y., Ohta H., Mori S., et al. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared with treatment with risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03. *J. Bone Miner. Metab.* 2017;35:385–395. DOI: 10.1007/s00774-016-0768-5.
56. Giri T.K., Newton D., Chaudhary O., Deych E., Napoli N., Villareal R., Diemer K., Milligan P.E., Gage F.B. Maximal dose-response of vitamin-K2 (menaquinone-4) on undercarboxylated osteocalcin in women with osteoporosis. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2019;1–7. DOI: 10.1024/0300-9831/a000554.
57. Neogi T., Booth S.L., Zhang Y.Q., Jacques P.F., Terkeltaub R., Aliabadi P., Felson D.T. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1255–1261. DOI: 10.1002/art.21735.
58. Oka H., Akune T., Muraki S., En-yo Y., Yoshida M., Saika A., Sasaki S., Nakamura K., Kawaguchi H., Yoshimura N. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: Dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J. Orthop. Sci.* 2009;14:687–692. DOI: 10.1007/s00776-009-1395-y.
59. Misra D., Booth S.L., Tolstykh I., Felson D.T., Nevitt M.C., Lewis C.E., Torner J., Neogi T. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am. J. Med.* 2013;126:243–248. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.10.011.
60. Shea M.K., Kritchevsky S.B., Hsu F.C., Nevitt M., Booth S.L., Kwok C.K., McAlindon T.E., Vermeer C., Drumm N., Harris T.B., et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: The health, aging and body composition study. *Osteoarthritis Cartil.* 2015;23:370–378. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.008.
61. Chin K.Y., Pang K.L., Wong S.K., Chew D.C.H., Qodriyah H.M.S. Relationship Amongst Vitamin K Status, Vitamin K Antagonist Use and Osteoarthritis: A Review. *Drugs Aging.* 2022 Jul;39(7):487–504. DOI: 10.1007/s40266-022-00945-y. Epub 2022 May 30. PMID: 35635615.
62. Wallin R., Schurgers L.J., Loeser R.F. Biosynthesis of the vitamin K-dependent matrix Gla protein (MGP) in chondrocytes:

A fetuin-MGP protein complex is assembled in vesicles shed from normal but not from osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.* 2010;18:1096–1103. DOI: 10.1016/j.joca.2010.05.013.

63. Silaghi C., Fodor D., Cristea V., Crăciun A.M. Synovial and serum levels of uncarboxylated matrix Gla-protein (ucMGP) in patients with arthritis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50:125–128. DOI: 10.1515/ccm.2011.713.

64. Shea M.K., Kritchevsky S.B., Hsu E.C., Nevitt M., Booth S.L., Kwok C.K., McAlindon T.E., Vermeer C., Drummen N., Harris T.B., et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: The health, aging and body composition study. *Osteoarthr. Cartil.* 2015;23:370–378. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.008

65. Neogi T., Felson D.T., Sarno R., Booth S.L. Vitamin K in hand osteoarthritis: Results from a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:1570–1573. DOI: 10.1136/ard.2008.094774.

66. Cavaco S., Viegas C.S., Rafael M.S., Ramos A., Magalhães J., Blanco F.J., Vermeer C., Simes D.C. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016;73:1051–1065. DOI: 10.1007/s00018-015-2033-9.

67. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2015;23:1966–1971. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.008.

68. Mangge H., Prueller F., Dawczynski C., Curcic P., Sloup Z., Holter M., Herrmann M., Meinitzer A. Dramatic Decrease of Vitamin K2 Subtype Menaquinone-7 in COVID-19 Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 24;11(7):1235. DOI: 10.3390/antiox11071235. PMID: 35883726; PMCID: PMC9312339.

69. Gough M., Singh D.K., Singh B., Kaushal D., Mehra S. System-wide identification of myeloid markers of TB disease and HIV-induced reactivation in the macaque model of Mtb infection and Mtb/SIV co-infection. *Front Immunol.* 2022 Oct 5;13:777733. DOI: 10.3389/fimmu.2022.777733. PMID: 36275677; PMCID: PMC9583676.

70. Jung S., Choi B.H., Joo N.S. Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition. *Korean J Fam Med.* 2022 Sep;43(5):277–289. DOI: 10.4082/kjfm.21.0227. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36168899; PMCID: PMC9532189.

71. Beulens J.W., Bots M.L., Atsma F., Bartelink M.L., Prokop M., Geleijnse J.M., Witteman J.C., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009;489–493. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010.

72. Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D.E., Schurgers L.J., Knapen M.H., van der Meer I.M., Hofman A., Witteman J.C. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. *J. Nutr.* 2004;134:3100–3105. DOI: 10.1093/jn/134.11.3100.

73. Gast G.C., de Roos N.M., Sluijs I., Bots M.L., Beulens J.W., Geleijnse J.M., Witteman J.C., Grobbee D.E., Peeters P.H., van der Schouw Y.T. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;19:504–510. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.10.004.

74. 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. PMID: 35069573; PMCID: PMC8769504.

75. Karamzad N., Faraji E., Adeli S., Sullman M.J.M., Pourghassem Gargari B. The effect of menaquinone-7 supplementation on dp-ucMGP, PIVKAI, inflammatory markers, and body composition in type 2 diabetes patients: a randomized clinical trial. *Nutr Diabetes.* 2022 Apr 1;42(4):15. DOI: 10.1038/s41387-022-00192-5. PMID: 35365594; PMCID: PMC8976086.

76. van Ballegooijen A.J., Beulens J.W. The role of Vitamin K status in cardiovascular health: Evidence from observational and clinical studies. *Curr. Nutr. Rep.* 2017;6:197–205. DOI: 10.1007/s13668-017-0208-8.

77. Barrett H., O'Keefe M., Kavanagh E., Walsh M., O'Connor E.M. Is matrix Gla protein associated with vascular

calcification? A systematic review. *Nutrients*. 2018;10:415. DOI: 10.3390/nu10040415.

78. Puzantian H., Akers S.R., Oldland G., Javaid K., Miller R., Ge Y., Ansari B., Lee J., Suri A., Hasmath Z., et al. Circulating dephospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with kidney dysfunction and arterial stiffness. *Am. J. Hypertens.* 2018;31:988–994. DOI: 10.1093/ajh/hpy079.

79. Sardana M., Vasim I., Varakantam S., Kewan U., Tariq A., Koppula M.R., Syed A.A., Beraun M., Drummen N.E., Vermeer C., Akers S.R., Chirinos J.A. Inactive Matrix Gla-Protein and Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Hypertens.* 2017 Feb;30(2):196–201. DOI: 10.1093/ajh/hpw146. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27927630.

80. Aoun M., Makki M., Azar H., Matta H., Chelala D.N. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 7;18(1):191. DOI: 10.1186/s12882-017-0609-3. PMID: 28592319; PMCID: PMC5463325.

81. Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovský J., Vaněk J., Cífková R., Windrichová J., Topolčan O., Knapen M.H., Drummen N.E., Vermeer C., et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J. Hum. Hypertens.* 2015;30:418–423. DOI: 10.1038/jhh.2015.55.

82. Pivin E., Ponte B., Pruijm M., Ackermann D., Guessous I., Ehret G., Liu Y.P., Drummen N.E., Knapen M.H., Pechere-Bertschi A., et al. Inactive Matrix Gla-Protein Is associated with arterial stiffness in an adult population-based study. *Hypertension*. 2015;66:85–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05177.

83. van den Heuvel E.M., van Schoor N.M., Lips P., Magdeleyns E.P., Deeg D.H., Vermeer C., den Heijer M. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas*. 2014;77:137–141. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.008.

84. Hariri E., Kassis N., Iskandar J.P., Schurgers L.J., Saad A., Abdelfattah O., Bansal A., Isogai T., Harb S.C., Kapadia S. Vitamin K2-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review. *Open Heart*. 2021 Nov;8(2):e001715. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001715. PMID: 34785587; PMCID: PMC8596038.

85. Houston D.K., Tooze J.A., Neiberg R.H., Hausman D.B., Johnson M.A., Cauley J.A., Bauer D.C., Cawthon P.M., Shea M.K., Schwartz G.G., et al. 25-Hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am. J. Epidemiol.* 2012;176:1025–1034. DOI: 10.1093/aje/kws147.

86. Shea M.K., Booth S.L., Weiner D.E., Brinkley T.E., Kanaya A.M., Murphy R.A., Simonsick E.M., Wessel C.L., Vermeer C., Kritchevsky S.B. Circulating vitamin K is inversely associated with incident cardiovascular disease risk among those treated for hypertension in the Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) J. Nutr. 2017;147:888–895. DOI: 10.3945/jn.117.249375.

87. Zhang S., Guo L., Bu C. Vitamin K status and cardiovascular events or mortality: A meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018;26:549–553. DOI: 10.1177/2047487318808066.

88. Shea M.K., O'Donnell C.J., Vermeer C., Magdeleyns E.P., Crosier M.D., Gundberg C.M., Ordoas J.M., Kritchevsky S.B., Booth S.L. Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults. *J. Nutr.* 2011;141:1529–1534. DOI: 10.3945/jn.111.159634.

89. Dalmeijer G.W., van der Schouw Y.T., Magdeleyns E.J., Vermeer C., Verschuren W.M.M., Boer J.M., Beulens J.W.J. Circulating desphospho-uncarboxylated matrix γ -carboxyglutamate protein and the risk of coronary heart disease and stroke. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12:1028–1034. DOI: 10.1111/jth.12609.

90. Knapen M., Braam L., Drummen N., Bekers O., Hoeks A.G., Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. *Thromb. Haemost.* 2015;115:1135–1144. DOI: 10.1160/TH14-08-0675.

91. Holden R.M., Morton A.R., Garland J.S., Pavlov A., Day A.G., Booth S.L. Vitamins K and D status in stages 3–5 chronic kidney

disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010;5:590–597. DOI: 10.2215/CJN.06420909.

92.Caluwé R., Vandecasteele S., Van Vlem B., Vermeer C., De Vriese A.S. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: A randomized dose-finding study. Nephrol. Dial. Transplant. 2014;29:1385–1390. DOI: 10.1093/ndt/gft464.

93.Aoun M., Makki M., Azar H., Matta H., Chelala D.N. High dephosphorylated-uncarboxylated MGP in hemodialysis patients: Risk factors and response to vitamin K2, a pre-post intervention clinical trial. BMC Nephrol. 2017;18:191. DOI: 10.1186/s12882-017-0609-3.

94.Silva A.P., Viegas C.S., Simes D.C., Mendes F., Tavares N., Rato F., Santos N., Neves P.L. Gla-Rich Protein as a novel marker for calcifications in diabetic patients with CKD. Nephrol. Dial. Transpl. 2018;33:i493. DOI: 10.1093/ndt/gfy104.SP430.

95. Violi F. et al. Interaction between dietary vitamin K intake and anticoagulation by vitamin K antagonists: is it really true?: a systematic review //Medicine. — 2016. — T. 95. — № 10.

96.Dashti H.S., Shea M.K., Smith C.E., et al. Meta-analysis of genomewide association studies for circulating phyloquinone concentrations. Am J Clin Nutr. 2014;100:1462–1469.

97.Pignatelli P., Pastori D., Vicario T., et al. Relationship between Mediterranean diet and time in therapeutic range in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists. Europace. 2015;17.

98.National Institutes of Health. Dietary Supplement Label Database. 2014.

99.Schurgers L.J., Teunissen K.J., Hamulyak K., Knapen M.H., Vik H., Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. Blood 2007;109:3279–83.