Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Предуниверситарий НИЯУ МИФИ. Университетский лицей №1523.

**Кафедра естественных наук.**

**ПРОЕКТНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА**

ТЕМА: Синтез витаминов группы-D.

Учеников 10 Н класса: П.В.Лукутина и Е.А.Кувшиновой.

Научный руководитель: О.Б.Кручинина

**Москва 2022 г.**

**Содержание**

Введение

Глава I. Теоретическая часть

* 1. *Что такое витамины*
  2. *Открытие витаминов группы-D*
  3. *Источники витаминов группы-D*

*1.3.1. Синтез в организме*

*1.3.2. В чем содержатся витамины группы-D*

* 1. *Польза и необходимость витаминов группы-D*
  2. *Получение витаминов группы-D в промышленности*
  3. *Новая методика получения витаминов группы-D*

Глава II. Практическая часть

*2.1. Синтез витамина D2*

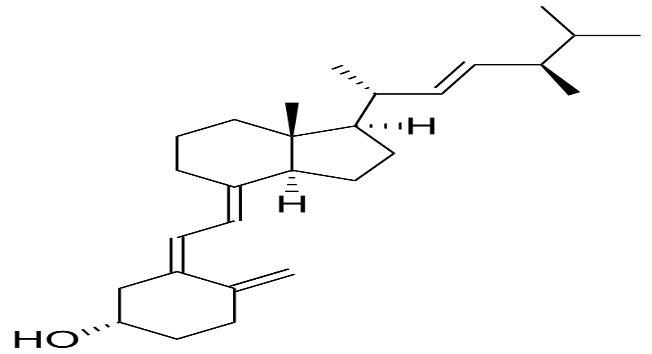
*2.2. Экономическая выгода*

Заключение

Список литературы

**Введение.**

**Витамины группы D** (**витамин D**) — биологически активные вещества (холекальциферол, эргокальциферол, ситокальциферол, 2,2-дигидроэргокальциферол и другие). Холекальциферол (витамин D3) синтезируется у человека в коже под действием ультрафиолетовых лучей диапазона «B», а также поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (витамин D2) может поступать только с пищей.

(Витамин D2)

Главное назначение витамина D в организме человека — обеспечение всасывания кальция и фосфора из пищи в тонком кишечнике. Согласно ряду клинических исследований, хронический дефицит витамина D у детей раннего возраста связан с высоким риском развития у них в будущем различных заболеваний: сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных заболеваний, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, псориаза, атопических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника.

Кальцитриол (1,25(ОН)₂D, продукт метаболизма холекальциферола и эргокальциферола) связывается с рецепторами витамина D в тканях и изменяет уровень транскрипции VDR во всём организме.

Кальциферол растворим в жирах. Жиры также необходимы для всасывания этого витамина в кишечнике. Как и другие растворимые в жирах витамины, имеет свойство накапливаться в жировой ткани. Запасы витамина D, накопленные организмом в течение лета, могут постепенно расходоваться в зимние месяцы.

Регулярное употребление добавок с витамином D способствует облегчению симптомов синдрома раздраженного кишечника.

Влияние добавок витамина D на смертность неясно: один метаанализ показал небольшое снижение смертности у пожилых людей, а другой пришел к выводу, что не существует четких оснований для рекомендации добавок для предотвращения многих заболеваний и что дальнейшие исследования аналогичной конструкции в этих областях не требуются.

Норма содержания витамина D в крови: концентрация 25(ОН)D более 30 нг/мл (50 нмоль/л), меньшие значения — недостаточность, а менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) — дефицит. Передозировка витамином D возможна, начиная с концентрации 100 нмоль/л, безусловно токсичная концентрация — 200 нмоль/л.

По российским рекомендациям 2015 года суточная профилактическая доза витамина D в пище (холекальциферол D₃ и эргокальциферол D₂) для людей 18−50 лет составляет не менее 600−800 ME (международных единиц), для беременных и кормящих — 800−1200 МЕ, людям старше 50 лет — 800−1000 МЕ.

**Глава I.**

* 1. **Что такое витамины?**

Витамины – это особые вещества, необходимые организму для полноценного функционирования. Они не обладают пищевой ценностью, но выполняют важнейшие функции – регулируют обменные процессы, катализируют биохимические реакции, помогают в усвоении многих минеральных компонентов. При дефиците витаминов развиваются различные обменные нарушения, которые приводят к сбоям в работе организма и формированию патологий. Дефицит возникает при нарушении их поступления в организм или проблемах с их всасыванием и усвоением.

Существует много классификаций витаминов, однако самым основным является разделение их на растворимые в воде и растворимые в жирах. Эта особенность витаминов во многом определяет их метаболические превращения в организме и пути выведения. Кроме того, витамины, растворимые в воде, практически не накапливаются в теле, за исключением В12, который копится в тканях печени. В виду хорошей растворимости в воде, эти активно участвуют в метаболизме и выводятся с мочой, передозировка их практически не возникает, даже если они принимаются в несколько повышенных дозировках.  
Классификация витаминов к водорастворимым относит группы В, аскорбиновую кислоту, Р, биотин (Н).  
С жирорастворимыми витаминами все сложнее. Эти вещества не растворимы в воде, они растворяются в жирах, что позволяет им накапливаться в организме, создавая определенное депо. Однако, это же их свойство опасно тем, что прием повышенных доз (что вполне вероятно при неправильном, самостоятельном рассечете) может грозить передозировкой.  
К группе жирорастворимых витаминов относят ретинол (А), К, токоферол (Е) и Д. Также зачастую к этой группе причисляют F – это целая группа особых ненасыщенных жирных кислот, необходимых для полноценной работы сердца и сосудов, красоты кожи и нормального самочувствия.  
Жирорастворимые витамины  
Среди всех витаминов этой группы, Д может частично синтезироваться в организме, а К практически полностью синтезируется за счет здоровой микробной флоры кишечника. Остальные должны регулярно поступать в организм, чтобы создавать запасы и расходоваться на нужды тела. Жирорастворимые витамины крайне важны для здоровья, они участвуют во многих жизненно важных процессах, обмене минералов, свертывании крови и функционировании органов чувств. Однако, данные витамины способны полноценно усваиваться в условиях присутствия жиров, в которых они растворяются и совместно с которыми всасываются и работают.  
Обычно они содержатся в животных продуктах, где кроме них самих, имеются и жиры, помогающие усвоению. Если это растительные продукты, усвоение жирорастворимых витаминов из них будет активным при наличии жира (растительные масла, сливочное масло, сметана, сливки).

* 1. **Открытие витаминов группы-D**

Обнаружение витамина D позволило решить острую до этого проблему детского рахита. После того как американский биохимик Элмер Маккоум обнаружил в 1914 году в рыбьем жире витамин А, английский ветеринар Эдвард Мелленби сделал наблюдение, что от рахита не страдают те собаки, которых кормят рыбьим жиром. Это наблюдение привело его к выводу, что рахит предотвращает именно витамин А или какое-то связанное с ним вещество.

Чтобы внести ясность в этот вопрос, Макколум в 1922 году поставил эксперимент с порцией рыбьего жира, где витамин A был нейтрализован. Собаки, которым он давал этот продукт, благополучно излечились от рахита. Так было доказано, что за излечение от рахита отвечает не витамин A, а другой, неизвестный доселе витамин. Поскольку это был четвёртый по счёту витамин, открытый наукой, его назвали четвёртой буквой латинского алфавита — D.

В 1923 г. Американский биохимик Гарри Стенбок показал, что облучение пищи ультрафиолетом увеличивает содержание в ней витамина D. Подопытные крысы, употреблявшие такую облучённую пищу, излечились от рахита. Примерно тогда же А. Ф. Гесс доказал, что человек может производить витамин D под действием солнечного света.

Стенбок тем временем запатентовал метод увеличения содержания «солнечного витамина» в молоке и других жирных продуктах с помощью облучения их ультрафиолетом. Практика обогащения продуктов витамином D распространена в США. В российской рознице молочные изделия с добавлением витамина D практически не представлены.

* 1. **Источники витаминов группы-D**
     1. **Синтез в организме**

витамин D₃ образуется в эпидермисе кожи под воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света из провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина). Провитамин D₃ превращается в холекальциферол путём тепловой изомеризации (при температуре тела). В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком и в таком виде поступает в кровь и переносится в печень. Нахождение в тени и облачная погода могут уменьшить выработку витамина на 60 %. Через стекло, одежду и крем от загара ультрафиолет, необходимый для синтеза витамина, не проникает. Достаточное количество витамина вырабатывается кожей при регулярном облучении в солярии, однако это может привести к онкологическим заболеваниям кожи.

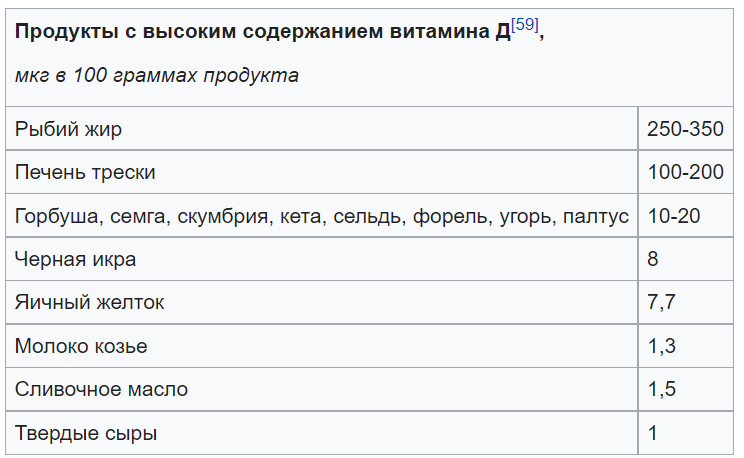
* + 1. **В чем содержатся витамины группы-D**

Рыба (жирные сорта рыбы, рыбий жир). Чтобы получить 400 МЕ витамина D, нужно ежедневно съедать 150 г лососины или 850 г трески. 100 г печени трески содержит 100 мкг витамина D, а 100 г рыбьего жира из печени трески — 250 мкг, что соответствует 4000 и 10000 МЕ (1 мкг витамина D составляет 40 МЕ).

В значительно меньшей степени сливочное масло, сыр и другие жирные молочные продукты, яичный желток. 400 МЕ витамина D соответствуют приблизительно 20 куриным желткам.

Естественным источником эргокальциферола для человека являются лесные (а не выращенные при искусственном освещении) лисички и некоторые другие виды грибов, в клетках которых эргокальциферол вырабатывается из эргостерола.

Основным источником промышленного получения витамина D (эргостерола) служат дрожжи.

****

* 1. **Польза и необходимость витаминов группы-D**

Польза для здоровья, приносимая витамином D, огромна.

Витамин D играет существенную роль в регуляции кальция и поддержании уровня фосфора в крови, двух элементов, которые чрезвычайно важны для обеспечения здоровья костей. Витамин D необходим, чтобы усваивать кальций в кишечнике и восстанавливать кальций, который, в противном случае, выводился бы через почки с мочей.

Дефицит витамина D у детей может вызвать рахит - заболевание, характеризующееся расстройством костеобразования и недостаточностью минерализации костей. У взрослых дефицит витамина D проявляется как остеомаляция (размягчение костей) или остеопороз. Остеомаляция приводит к снижению плотности костей и мышечной слабости. Остеопороз является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата среди женщин в постменопаузе и пожилых мужчин.

Известно, что у детей, получавших 1200 международных единиц витамина D в день в течении 4 месяцев зимой, снижается риск заболевания гриппом А более чем на 40%.

Несколько обсервационных (наблюдательных) исследований показали обратную зависимость между концентрацией витамина D в крови в организме и риском развития диабета 2 типа. У людей с диабетом 2 типа недостаточный уровень витамина D может отрицательно влиять на секрецию инсулина и толерантность к глюкозе.

Недостаток витамина D также связывают с более высоким риском и тяжестью атопий и аллергических заболеваний в детском возрасте, включая астму, атопический дерматит и экзему.

Витамин D может усиливать противовоспалительное действие глюкокортикоидов, что делает его потенциально полезным в качестве поддерживающей терапии для людей с стероид-резистентной астмой.

Беременные женщины, имеющие дефицит витамина D, по-видимому, подвержены большему риску развития преэклампсии и, соответственно, необходимости кесарева сечения. Недостаток витамина D связывают с гестационным сахарным диабетом и бактериальным вагинозом у беременных. Также важно отметить связь высокого уровня витамина D во время беременности с повышенным риском пищевой аллергии у ребенка в течение первых 2 лет жизни.

Витамин D чрезвычайно важен для регуляции роста клеток и обмена данными между клетками. Некоторые исследования предполагают, что кальцитриол (активная форма витамина D стероидной природы) может влиять на прогрессирование рака, замедляя рост и развитие новых кровеносных сосудов в раковой ткани, увеличивая гибель раковых клеток и уменьшая пролиферацию и метастазирование клеток.

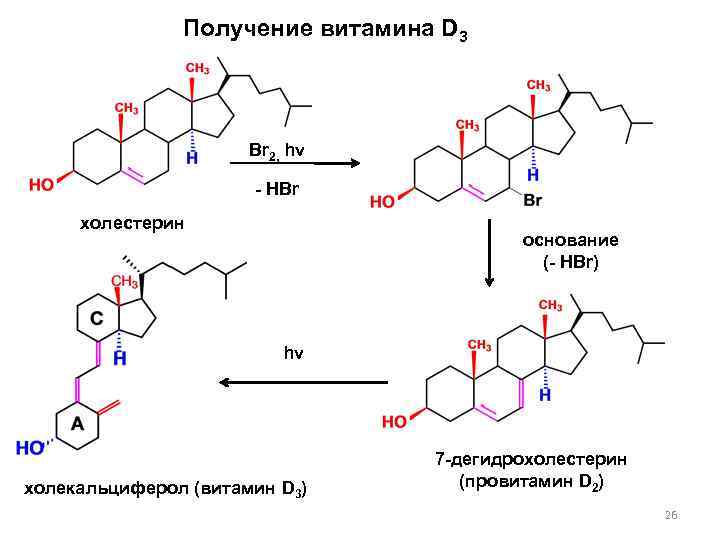
Дефицит витамина D может привести к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, ухудшением иммунной функции.

Количество витамина D, которое необходимо человеку, зависит от его возраста.

* 1. **Получение витаминов группы-D в промышленности**

Витамин D2 (эргокальциферол) производится промышленно при ультрафиолетовом облучении 7-дегидрохолестерина, с последующей очисткой. 7-дегидрохолестерин является природным веществом шерстного жира (ланолина) овцы или других шерстистых животных.

[Природная форма витамина D. Субстрат, который после гидроксилирования в положении 1 и 25 превращается в активную форму 1,25-дигидроксивитамина D2. Витамин D играет важную роль в регуляции кальций-фосфатного баланса, необходим для правильной абсорбции](https://lifebio.wiki/%D0%B2%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%BD-%D0%B43)кальция и фосфатов в желудочно-кишечном тракте, а также для правильного развития и минерализации костей. Облегчает преобразование органического фосфора в неорганическую форму и образование кальциевых и фосфорных соединений, необходимых для формирования костной ткани. Повышает остеокластический остеолиз в костной ткани. Гидроксилируется в печени и почках в активную форму - кальцитриол, который связывается с определенным белком-носителем в сыворотке и транспортируется в ткани (кишечник, кости, почки). t1/2 составляет примерно 19 дней, но при почечной недостаточности может быть продлен.



* 1. **Новая методика получения витаминов группы-D**

*На основании вывода* нобелевского лауреата Адольфа Виндауса о связи стеринов с витаминной группой D мы решили попробовать соединить способ легкого получения стеринов, а затем из них получения конечного витамина группы D. (В нашем случае витамина D2). Ранее использовался способ получения стеринов путем разделения холестерола (холестерин) , их полное очищение и лишь затем работа с ними и получение отдельных видов витаминов.

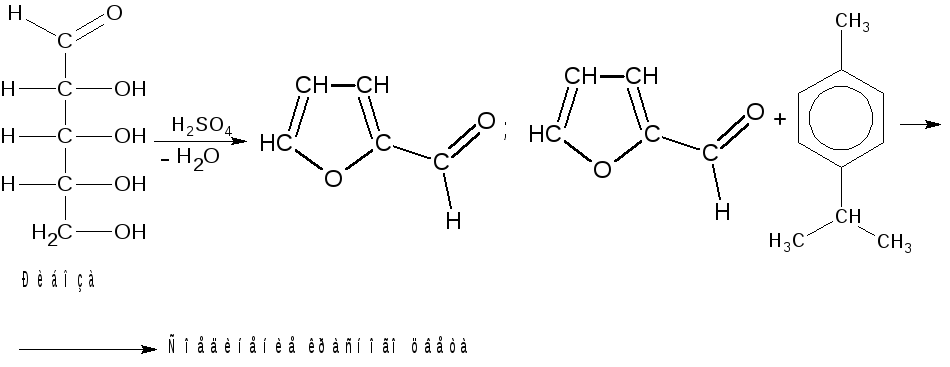
С целью получения витамина D2 10 грамм дрожжей гидролизуем соляной кислотой при 110° С. Полученную массу обрабатываем этиловым спиртом при 75° С и после охлажденем до 15° С и фильтруем. Фильтрат упариваем в вакууме, чтобы достичь содержания в нем сухого вещества до 50%. Массу, оставшуюся после фильтрации, промываем, сушим, размельчаем и обрабатываем при 78° С трехкратным объемом этанола. Полученные вещества (липиды) , омыляем раствором гидроксида натрия. В неомыленной фракции остаются стерины. Кристаллы эргостерина осаждаются из раствора при нулевой температуре. Очистку кристаллов проводят путем перекристаллизации, затем промывают смесью спирта и бензола (4:1) и повторно перекристаллизовываем. Полученные кристаллы эргостерина высушивают, облучают, предварительно растворив в любом простом эфире, затем эфир упаривают в вакууме, а раствор витамина перекристаллизовывается.

**Глава II. Практическая часть.**

* 1. **Синтез витамина D2**

Ход работы мы разбили между собой по нескольким пунктам:

1. Получение гидролизированных дрожжей.





1. Переработка гидроллизированных дрожжей и обработка их этанолом. В ходе этого этапа была использована также новая разработка (нагревательный элемент работающий на индуктивном токе).



1. Упаривание фильтрата в вакууме.



1. Повторная обработка сухого вещества этиловым спиртом.



1. Омыление полученного раствора гидроксидом натрия.
2. Очистка кристаллов раствором бензола и спирта в отношении 4 к 1.
3. Многократная кристаллизация и повторные обработки веществ раствором бензола и спирта в отношении 4 к 1.
4. Растворение полученного сухого вещества (эргокальциферола или же витамина D2) в растворе льняного масла.



* 1. **Экономическая выгода**

В чем плюс нашей методики получения эргокальциферола?! В первую очередь наш способ экономичнее чем нынешний, так как мы можем использовать любые грибные культуры, содержащие стерины. Список этих грибных культур был составлен еще в далеком 1928 году, за что и был удостоен Нобелевской Премии по химии. Сами эти грибные культуры очень дешевы в сравнении с холестеринсодержащими продуктами.

В связи с кризисным и пост-пандемийным положением в стране, отечественные фармацевтические компании сильно страдают из-за нехватки средств на масштабное производство жизненно необходимых добавок. Хоть наш и витамин не является чистым, и употреблять его можно лишь как пищевую добавку это уже облегчит экономические трудности при его производстве по сравнению с предыдущими методами.

**Заключение.**

В ходе этой работы мы смогли рассказать историю и особенности витаминов, в частности витаминов группы-D. Мы смогли получить витамин D2, смогли показать его простоту в производстве и дешевизну.

**Список литературы.**

<https://foodandhealth.ru/vitaminy/vitamin-d2/>

<http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/16451/p212.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=Освоение%20промышленного%20синтеза%20витаминов%20позволило,D2%20под%20влиянием%20ультрафиолетового%20света>

<https://lifebio.wiki/витамин-д3>

<https://lavita.by/stati/453-vsjo-o-polze-solnechnogo-vitamina-d/>

<https://ru.wikipedia.org/wiki/Витамин_D#Источники_витамина_D>

<https://indicator.ru/chemistry-and-materials/adolf-vindaus.htm>

<https://71.rospotrebnadzor.ru/content/590/89338/#:~:text=Витамины%20–%20это%20группа%20низкомолекулярных,их%20бывает%20не%20всегда%20достаточно>

<https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=5797>

<https://www.amway.ru/sovety/poleznye-sovety-dlya-zdorovya/vitamin-d>

<https://liposhell.ru/vitaminy/vitamin-d/>

<https://dnkom.ru/o-kompanii/stati/vitaminy/vitamin-d/>

И другая научная литература, взятая из бумажных носителей.