

Современные аспекты применения витамина Е в практике акушера-гинеколога

Е.Н. Борис^{1,2}, Л.Н. Онищик^{1,3}, М.Н. Шалько^{1,3}, А.В. Сербенюк¹

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

²Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

Статья посвящена вопросу применения антиоксидантов в акушерско-гинекологической практике, в частности, возможности применения витамина Е в комплексной терапии фибромиомы матки, нарушений менструального цикла, во время нормально протекающей беременности, в комплексе сохраняющей беременность терапии, при плацентарной недостаточности и пр.

Ключевые слова: витамин Е, антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, фибромиома матки, беременность, нарушения менструального цикла, плацентарная недостаточность.

Среди натуральных и синтетических антиоксидантов хорошо известен витамин Е. Роль витамина Е в репродуктивном процессе впервые выявили в 1920 г.: у белой крысы, обычно очень плодовитой, было отмечено снижение фертильности на фоне длительной молочной диеты с развитием авитаминоза Е.

Витамин Е – антиоксидант, имеющий целый ряд уникальных свойств:

- препятствует образованию токсических биохимических продуктов в крови в процессе перекисного окисления;
- способствует снижению активности окислительного стресса;
- стабилизирует клеточную мембрану;
- защищает клеточные структуры от разрушения свободными радикалами;
- регулирует синтез белков и пролиферацию клеток;
- участвует в биосинтезе гема;
- улучшает процессы тканевого дыхания;
- активизирует синтез белка, иммуноглобулинов и факторов неспецифической защиты [8,13,17].

В 1922 г. Эванс и Бишоп установили, что при нормальных процессах овуляции и зачатия у беременных самок крыс происходила гибель плода при исключении из рациона жирорастворимого пищевого фактора, имеющегося в зеленых листьях и зародышах зерна. Авитаминоз Е у самцов крыс вызывал изменения семенного эпителия.

В 1936 г. получены первые препараты витамина Е путем экстракции из масел ростков зерна. Синтез витамина Е осуществлен в 1938 г. Каррером.

Витамин Е контролирует перекисное окисление липидов. Путем предоставления водорода для реакции витамин Е блокирует дополнительную активность перекисей, обрывая цепную реакцию и ограничивая повреждение. Имеются обширные данные о роли свободных радикалов в развитии ряда дегенеративных заболеваний и состояний, включая коронарную болезнь сердца, рак, болезнь Альцгеймера, артрит, преждевременное старение и катаракту. Исследования продемонстрировали, что витамин Е улавливает и нейтрализует свободные радикалы более эффективно, чем другие антиоксиданты, тем самым защищая ткани организма от повреждения [4, 12, 16, 18].

Во многих авторитетных исследованиях на животных было показано, что введение антиоксидантных питательных

веществ может улучшить многие экспериментально индуцируемые патологические состояния. Наблюдения над животными и исследования у людей продемонстрировали, что повреждение, происходящее от избытка свободных радикалов, можно предотвратить путем достаточного приема антиоксидантов: потребность в антиоксидантах прямо пропорциональна повышенной продукции свободных радикалов [6,14].

Хотя обнаружение того факта, что дефицит витамина Е может вызывать клинические расстройства, было очень важным для переоценки его клинического значения задокументированная функция витамина Е в качестве антиоксиданта привела к новым представлениям о нем и его клиническом значении.

Витамин Е – это общее название, которое включает вещества, обладающие биологической активностью d-альфа-токоферола. В природе активность витамина Е имеют восемь веществ. В дополнение к d-альфа-токоферолу это d-бета-, d-гамма- и d-дельта-токоферол; а также d-альфа, d-бета-, d-гамма и d-дельта-токотриенол. Из всех форм витамина Е наибольшим биологическим потенциалом обладает d-альфа-токоферол (табл. 1). Его активность является стандартом, с которым сравниваются другие формы [4]. Также существует синтетическая форма витамина Е – dl-альфа-токоферол. Синтетический витамин Е имеет более низкую биологическую активность по сравнению с природным: 1,00 против 1,49 (табл. 2). В добавление к более высокой активности по сравнению с синтетическим d-альфа-токоферол имеет преимущества в отношении поглощения различными тканями,

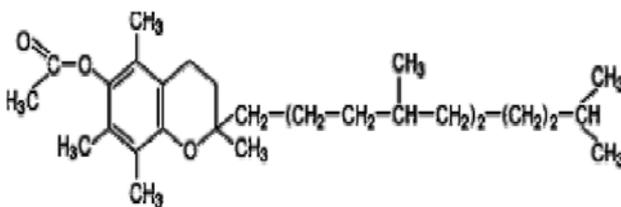


Рис. 1 Химическая формула витамина Е: 6-ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-хромана

Таблица 1

Профилактические дозы витамина Е в «эквивалентах токоферола» (ТЕ)

1 мг ТЕ	1 мг α-токоферола
0,5 мг ТЕ	1 мг β-токоферола
0,1 мг ТЕ	1 мг γ-токоферола
0,3 мг ТЕ	1 мг α-токотриенола

Таблица 2

Измерение витамина Е в международных единицах (МЕ)

1 МЕ	0,67 мг α-токоферола	1 мг α-токоферола ацетата
1,49 МЕ	1 мг α-токоферола	1,49 мг α-токоферола ацетата

Таблица 3
Содержание токоферолов (в мг на 100 г)
в растительных маслах и некоторых пищевых продуктах
(R.H. Bunnell, 1965; W.H. Senrell, 1972)

Название продукта	Общее содержание токоферолов	Содержание α-токоферола
Масла:		
из пшеничных зародышей	100-400	84,8-209,3
подсолнечное	40-70	23-46
хлопковое	50-100	10-54
кукурузное	40-80	14,7-23,6
соевое	50-160	6,4-24,2
оливковое	4,5-7	3,0-7,2
сливочное	1,0	1,0
Печень говяжья	1,62	0,63
Горох свежий	1,73	0,55
Сало свиное	0,59	0,53
Фасоль сухая	1,68	0,47
Говядина	0,63	0,37
Яблоки свежие	0,51	0,31
Хлеб белый	0,23	0,10
Молоко цельное	0,093	0,036

включая головной и спинной мозг, легкие, эритроциты и плазму крови [20]. D-альфа-токоферол также намного лучше аккумулируется тканями организма по сравнению с dl-альфа-токоферолом.

Источники витамина E:

растительные масла: подсолнечное, хлопковое, кукурузное; семечки подсолнечника, авокадо, орехи (миндаль, арахис), турнепс, зеленые листовые овощи, злаковые, бобовые, яичный желток, печень, молоко, овсянка, соя, пшеница и ее проростки (табл. 3);

растения, богатые витамином E: одуванчик, крапива, люцерна, льняное семя, овес, лист малины, плоды шиповника.

Основные механизмы клинического действия витамина E

1. Как было описано выше, наиболее важный молекулярно-биологический механизм – антиоксидантное действие: витамин E захватывает свободные радикалы и тем самым защищает клетки от повреждения. Витамин E является основным жирорастворимым антиоксидантом [4].

2. Витамин E стимулирует продукцию простагландина, препятствующего агрегации тромбоцитов. Поскольку повышенная агрегация тромбоцитов является важным фактором в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых расстройств, можно утверждать об опосредованной роли витамина E в профилактике нарушений кровообращения [15].

3. Исследованиями было продемонстрировано, что витамин E снижает агрегацию тромбоцитов у лиц с диабетом, тем самым подтверждая мнение о том, что витамин E играет роль в предотвращении тромбозов.

4. Авторитетными исследованиями доказано, что простагландин нейтрализует эффекты простагландинов, поэтому витамин E как стимулятор продукции простагландина оказывает клинический эффект при угрозе прерывания беременности, дисменорее, предменструальном синдроме и пр.

5. Витамин E обладает прямым противоопухолевым химическим действием, подавляя в желудке превращение нитритов, присутствующих в копченых, маринованных или обработанных продуктах, в нитрозамины. Нитрозамины являются мощными опухолевыми промоторами.

6. Витамин E усиливает функции иммунной системы [7, 18].

Показания к применению витамина E в акушерско-гинекологической практике:

- нарушения менструального цикла;
- угроза прерывания беременности;
- плацентарная недостаточность (в комплексной терапии);
- предменструальный синдром;
- дисменорея;
- климактерические вегетативные нарушения;
- фибромиома матки (в комплексной терапии);
- бесплодие (в комплексной терапии);
- эндометриоз (в комплексной терапии).

Фибромиома матки и витамин E

Миома матки относится к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, частота ее составляет 25–35% [1, 5]. Вопросы патогенеза миомы матки подробно обсуждаются в литературе не одно десятилетие [3]. Однако многие вопросы, посвященные данной проблеме, остаются недостаточно изученными. В последнее время широко обсуждается вопрос о роли дисбаланса про- и антиоксидантной систем, а также влияния активных форм кислорода на развитие опухолевого процесса.

Антиоксидантная система человека (АОС) – это система, блокирующая образование высокоактивных свободных радикалов (активные формы кислорода). Продукция свободных радикалов, приводящая к окислению липидов клеточных мембран, является одним из наиболее мощных стимулов, повреждающих клетки и ткани [2, 9].

В нормальных физиологических условиях небольшие количества кислорода, потребляемого митохондриями, постоянно конвертируются в супероксид-анионы, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Избыточная продукция этих радикалов является фактором повреждения клеток, однако каждая клетка имеет уникальную естественную антиоксидантную защитную систему [6].

Активные формы кислорода химически очень агрессивны: они повреждают белки и ДНК а главное – вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ) – процесс, который приводит к тяжелому повреждению клеточных мембран. Имеется ряд публикаций, свидетельствующих, что активные формы кислорода стимулируют деление различных типов клеток [14]. Механизм, по которому активные формы кислорода участвуют в передаче митотического сигнала, сложен. Показано, что они включают каскад реакций, которые передают митотический сигнал при воздействии факторов роста, активирующих в клетке различные транскрипционные факторы [8, 10, 11, 19].

В настоящее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих об участии радикальных окислительных реакций в клеточной пролиферации, опухолевой трансформации клеток и их запрограммированной гибели (апоптозе). Считается, что окислительный стресс средней интенсивности стимулирует пролиферацию, в то время как многие антиоксиданты (в том числе витамины А, С и Е) обладают выраженным антипролиферативным действием [13, 17].

При оценке состояния больных с миомой матки в последнее время большое значение уделяется антиоксидантной системе организма и ПОЛ. Проведенные рядом авто-

ров исследования обнаружили, что у больных с миомой матки системы ПОЛ и АОС исходно находятся в состоянии дисбаланса [7].

Имеющийся дисбаланс усугубляется еще и тем, что хроническая постгеморрагическая анемия у больных с миомой матки способствует гипоксии тканей, приводящей к нарушениям не только в АОС и системе ПОЛ, но и к угнетению всех систем организма. В результате исследования Т.Д. Коноваленко, О.Г. Саркисян [7] установили, что у женщин с фибромиомой матки имеются выраженные отличия в изменении активности ферментов первой и второй линии антиоксидантной защиты организма. Вследствие дисбаланса в работе основных звеньев антиоксидантной защиты нарушается обезвреживание активных форм кислорода, что приводит к формированию генетически измененного клона мышечных клеток и отражает один из важных аспектов патогенеза миомы матки.

Таким образом, очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, а также применение экзогенных антиоксидантов – один из ключевых моментов консервативной терапии и профилактики опухолевого роста при миоме матки. Для предотвращения или коррекции оксидативного стресса применяются различные антиоксиданты, обладающие разной силой защитного ответа. Отсутствие значимых побочных эффектов при приеме большинства синтетических антиоксидантов является важным фактором, позволяющим аргументировать целесообразность применения антиоксидантных препаратов в процессе комплексной консервативной терапии миомы матки. Таким образом, учитывая особенности антиоксидантной системы в патогенезе миомы матки, использование витамина Е в комплексном лечении является обоснованным, безопасным и действенным способом фармакологической коррекции [1, 2, 5].

Нарушения менструального цикла и витамин Е

Витамин Е, являясь важным регулятором гормонального обмена, широко и обоснованно применяются при различных нарушениях менструального цикла у женщин и девочек: при олиго- и аменорее, дисменорее, позднем менархе, а также в комплексной терапии предменструального и климактерического синдромов, бесплодия и пр. [2, 3, 6, 12].

Беременность и витамин Е

Витамин Е широко назначают при подготовке к зачатию, а также беременным, поэтому его называют «витамином размножения». Жирорастворимый витамин Е, помимо антиоксидантного действия, восстанавливает нарушенный баланс гормонов, стимулирует выработку эстрогенов и прогестерона. В целом по своему действию витамин Е подобен прогестерону, который способствует прогрессированию беременности [4, 12].

Плацентарная недостаточность и витамин Е

Важное значение в терапии плацентарной недостаточности имеет нормализация антиоксидантной защиты, что оказывает положительное влияние на транспортную функцию плаценты. Прогрессирование плацентарной недостаточности и гипоксии плода происходит на фоне интенсификации ПОЛ, образования и накопления продуктов перекисидации, повреждающих митохондриальные и клеточные мембраны. Активация этого процесса обусловлена ослаблением механизмов антиоксидантной защиты. Витамин Е обеспечивает антиоксидантную защиту, улучшает и стабилизирует созревание и нормальную работу плаценты, обеспечивает адекватную иммуносупрессию. Витамин Е также стабилизирует состояние сосудов плаценты, предупреждая ее отслойку [4,12].

Природный и синтетический витамин Е

До настоящего времени в клинической практике применялись синтетические препараты витамина Е. Однако с появлением природного препарата витамина Е возникла необходимость сравнительного изучения природного и синтетического аналогов в плане биодоступности, эффективности, переносимости, комплаентности и пр.

В настоящее время на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии УДИР НМАПО им. П.Л. Шупика проводится постмаркетинговое наблюдательное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Енат 400, результаты которого будут изложены в дальнейшем. Енат 400 – это натуральный витамин Е в дозировке 400 МЕ (D-α-токоферил ацетат), который является одним из наиболее активных, стабильных в форме ацетата токоферолов [7].

Анализ результатов зарубежных сравнительных исследований показал, что витамин Е является исключением из парадигмы эквивалентности природных и синтетических витаминов лишь на основании того, что их молекулярные структуры идентичны. Природный витамин Е (d-альфа-токоферол), источниками которого являются в основном соевое, подсолнечное и кукурузное масла (см. табл. 3), является единственным стереоизомером. Синтетический витамин Е (dl-альфа-токоферол) получают промышленным путем в химической реакции триметилгидрохинона (ТМГХ) с изофитолом, что дает смесь восьми стереоизомеров в равных количествах. Только один из этих стереоизомеров, составляющий 12,5% в общей смеси, является d-альфа-токоферолом. Семь остальных стереоизомеров имеют разные молекулярные конфигурации и биологическую активность, которая варьирует в пределах 21–90% активности природного витамина Е (на основе тестов резорбции эмбрионов крыс). К тому же, кроме свободной спиртовой формы витамина Е, в природных и синтетических добавках витамина Е часто используются ацетатное и сукцинатное производные. Эфиры ацетата и сукцината витамина Е быстро гидролизуются в пищеварительном тракте до биологически активного свободного токоферола. Ряд исследований показали выраженную фармакологическую дискриминацию между природным и синтетическим витамином Е, причем не при абсорбции, а как постабсорбционный феномен в печени. Исследователи предположили, что повышение концентрации d-альфа-токоферола в плазме крови происходит вследствие того, что печень секретирует новые липопротеины очень низкой плотности, возможно, обогащенные d-альфа-токоферолом. Было также показано, что природный витамин Е дольше удерживается в тканях организма и его реальная биодоступность приблизительно в 2 раза превышает биодоступность синтетического витамина Е [10, 12, 14, 16]. Все вышеизложенное открывает новые клинические горизонты применения природного витамина Е (Енат 400) в практике акушера-гинеколога.

Сучасні аспекти застосування вітаміну Е в практиці акушера-гінеколога

О.М. Борис, Л.М. Онищик, М.Н. Шалько, А.В. Сербенюк

Стаття присвячена питанню застосування антиоксидантів в акушерсько-гінекологічній практиці, зокрема, можливості використання вітаміну Е в комплексній терапії фіброміоми матки, порушень менструального циклу, під час нормального перебігу вагітності, а також у комплексі зберігаючої вагітності терапії, у разі плацентарної недостатності тощо.

Ключові слова: вітамін Е, антиоксидантна система, перекисне окиснення ліпідів, фіброміома матки, вагітність, порушення менструального циклу, плацентарна недостатність.

Modern aspects of the use of vitamin E in gynecological and obstetrical practice

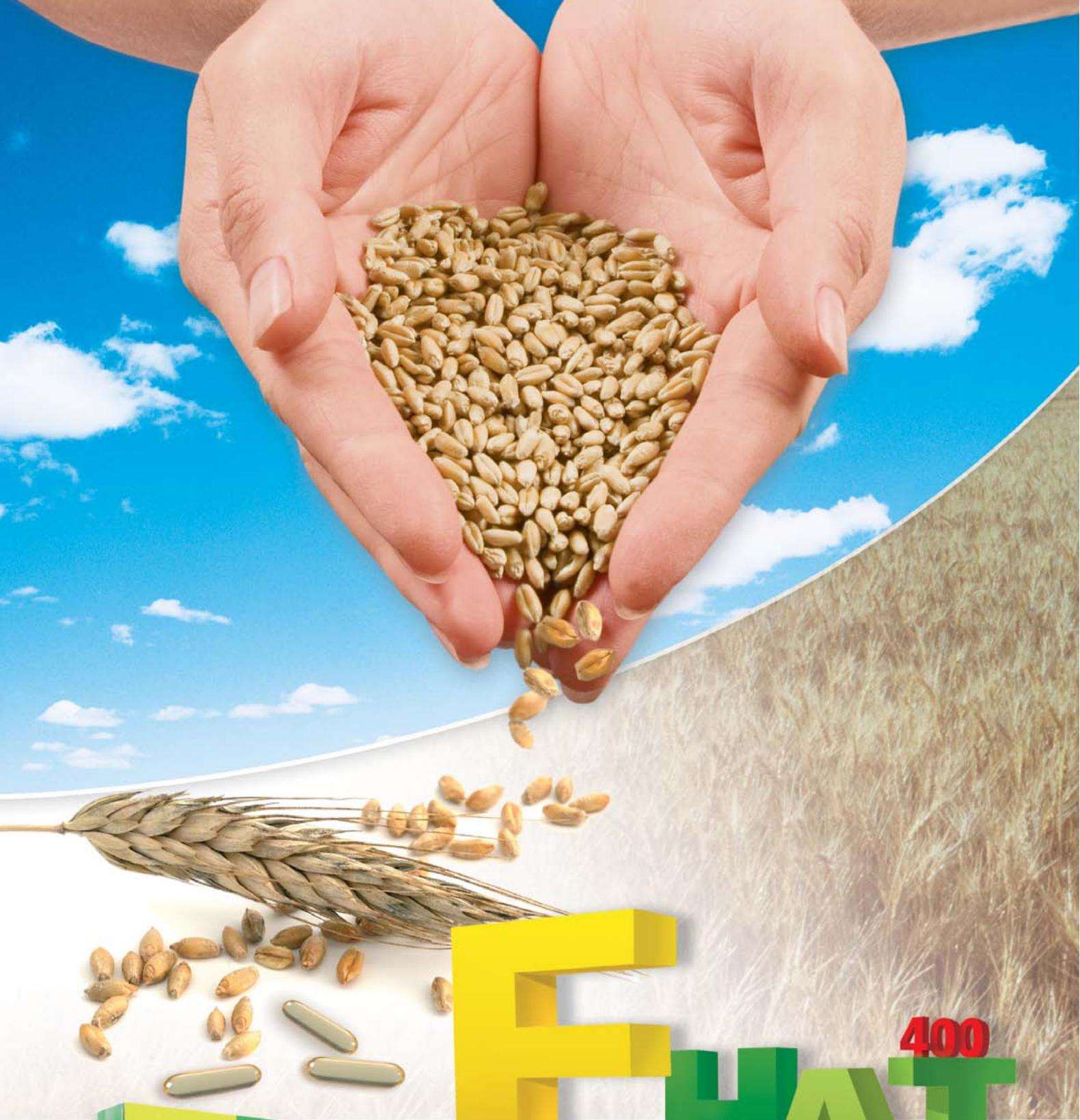
O.N. Boris, L.N. Onischik, M.N. Shalko, A.V. Serbenyuk

This article is about usage of antioxidation therapy in gynecological and obstetrical practice particularly using of vitamin E in treatment of fibromyoma of uterine, menstrual disorderes, during pregnancy and in complex saving-pregnancy therapy, when placental failure takes place.

Key words: *vitamin E, antioxidational system, peroxide oxidation of lipids, fibromyoma of uterine, pregnancy, menstrual disorderes, placental failure.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 200–204.
2. Коноваленко Т.Д., Саркисян О.Г. Роль антиоксидантной ферментативной системы в патогенезе миомы матки // Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы», 2006 г. – С. 81.
3. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. и др. Миома матки в сочетании с аденомиозом. Пути фармакологической коррекции // Врач. – 2007. – № 3. – С. 94–96.
4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Течение и ведение беременности по триместрам. – М.: МИА, 2007. – 169 с.
5. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: МИА, 2003. – 256 с.
6. Стрижова Н.В., Дугиева М.З., Багдасарова З.З., Трубникова Е.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у гинекологических больных в послеоперационном периоде и коррекция нарушений. // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001. – Т. 1, вып. 1, разд. 2. – С. 116.
7. Bjerneboe A. et al: Absorption, Transport and Distribution of Vitamin E // J Nutr. – 1990. – V. 120. – P. 233–242.
8. Burdon R. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation // Free Radikal Biol. Med. – 1995. – V. 18. – P. 775–794.
9. Burton G.W. and Ingold K.U. Vitamin E: Application of the Principles of Physical Organic Chemistry to the Application of Its Structure and Function // Accounts of Chemical Research. – 1986. – V. 19. – P. 194–201.
10. Buttke T.M., Sadstrom P.A. // Immunol. Today. – 1994. – V. 15. – P. 7.
11. Chan W. // Nutr. Res. – 1996. – V. 16. – P. 427.
12. Cross C.E. et al. Oxygen Radicals and Human Disease // Ann Intern Med. – 1987. – V. 107. – P. 526–545.
13. Flohe L., Brglius-Flohe R., Salion C., Traber M. and Packer L. // Free Rad. Biol. Med. – 1997. – V. 22. – P. 1115–1126.
14. Harman D. Free Radical Theory of Aging: The Free Radical Diseases. – 1984. – Age 7. – P. 111–131.
15. Horwitt MFC: Data Supporting Supplementation of Humans with Vitamin E // J Nutr. – 1991. – V. 121. – P. 424–429.
16. Krishnamurthv S. The Intriguing Biological Role of Vitamin E // J Chem Ed. – 1983. – V. 60. – P. 465–467.
17. Lee S., Huang Y., Wu and Lin J. // Free Rad. Biol, Med. – 1996. – V. 21. – P. 437–448.
18. Machlin L.J. Vitamin E. In: Handbook of Vitamins // Marcel Dekker Inc., New York and Basel. – 1984. – P. 99–145.
19. Steiner M. Effects of Alpha-Tocopherol Administration on Platelet Function in Man // Thromb Haemostas – Stuttgart. – 1983. – V. 49. – P. 73–77.
20. Watson R.R., Leonard T.K. Selenium and Vitamins A, E, C: Nutrients with Cancer Prevention Properties // J Am Diet Assoc. – 1986. – V. 86. – P. 505–510.



ЕНАТ 400

Природа дарит защиту

- **Натуральный антиоксидант**
- **Эффективный мембранопротектор**
- **Надежное средство профилактики заболеваний**
- **Незаменимый компонент комплексного лечения**

