doi: 10.17116/terarkh201587498-102

© Е.В. Ших, А.А. Махова, 2015

Роль аскорбиновой кислоты и токоферола в профилактике и лечении заболеваний с точки зрения доказательной медицины

Е.В. ШИХ, А.А. МАХОВА

ФБГУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Role of ascorbic acid and tocopherol in the prevention and treatment of diseases from the standpoint of evidence-based medicine

E.V. SHIKH, A.A. MAKHOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Аннотация

Проанализирована роль витаминов С и Е в профилактике и терапии заболеваний с точки зрения доказательной медицины. Высокий статус по обеспеченности организма пациента витаминами оказывает лечебно-профилактическое действие на развитие и течение ряда заболеваний. Кроме того, при дополнительном назначении витаминов в составе комплексной терапии необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия, в том числе вследствие индуцирующего действия перечисленных антиоксидантов на цитохром Р450 3А4.

Ключевые слова: витамин С, витамин Е, антиоксиданты, цитохромы Р450, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, инсульт, индукция ферментов метаболизма.

The role of vitamin C and vitamin E in the prevention and treatment of diseases is analyzed from the standpoint of evidence-based medicine. The high provision of a patient with the vitamins has a therapeutic and preventive impact on the development and course of a number of diseases. Furthermore, when additionally prescribing the vitamins as part of combination therapy, it is necessary to take into account possible drug interactions, including those due to the inducing effect of the above antioxidants on cytochrome P450 3A4.

Key words: vitamin C, vitamin E, antioxidants, cytochromes P450, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, stroke, induction of metabolic enzymes.

АФК — активные формы кислорода
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
СД — сахарный диабет
СР — свободные радикалы
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения

Витамины-антиоксиданты вследствие своей доступности, распространенности в природе, лучшей изученности и высокого сродства к организму человека наиболее часто включаются в состав комплексной терапии целого ряда заболеваний. Со свободными радикалами (СР) в организме связывают один из наиболее важных механизмов повреждающего воздействия на клетки. Разрушительное действие СР проявляется в ускорении процессов старения организма, провоцировании повреждающего воздействия на различные ткани и системы, включая клетки мозга, сердца, кроветворной, иммунной системы и др. Доказана роль свободнорадикального окисления в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз [1], болезнь Альцгеймера, нарушение мозгового кровообращения, ангиопатии при сахарном диабете (СД), дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, катаракты, некоторых видов злокачественных опухолей, системных заболеваний [2].

Поэтому в современной медицине часто находят применение антиоксидантные препараты, способные интенсифицировать метаболические процессы в клетках организма, повышать антиоксидантную защиту и подавлять активность свободнорадикальных процессов; к числу таких препаратов относятся витамины-антиоксиданты [1, 2].

Представляется интересным проанализировать роль таких витаминов, как витамин С и витамин Е, в профилактике и терапии заболеваний с точки зрения доказательной медицины.

Антиоксидантная функция витаминов С и Е в организме человека. Витамин С является высокоэффективным антиоксидантом. Даже в небольших количествах витамин С может защитить основные молекулы в организме, такие как белки, липиды (жиры), углеводы, нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), от повреждения СР и активными формами кислорода, которые возникают в процессе метаболизма, а также за счет воздействия токсинов и загрязняющих веществ (например, сигаретного дыма). Витамин С также регенерирует другие антиоксиданты, такие как витамин Е. Это подтверждается проведенным недавно исследованием, которое подтвердило у курильщиков участие аскорбиновой кислоты в регенерации витамина Е из его окисленной формы [3].

Сведения об авторах:

Махова Анна Александровна — к.м.н., ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Контактная информация:

Ших Евгения Валерьевна — проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; e-mail: chih@mail.ru

Известно, что α-токоферол в организме человека функционирует в качестве антиоксиданта. СР образуются в первую очередь в организме в процессе нормального обмена веществ, а также при воздействии загрязняющих факторов окружающей среды, например сигаретный дым. Жиры, которые являются неотъемлемой частью всех клеточных мембран, чувствительны к разрушительному действию СР. Жирорастворимый витамин α-токоферол способен перехватывать СР, тем самым предотвращая цепную реакцию разрушения липидов. Помимо поддержания целостности клеточных мембран организма α-токоферол также защищает жиры в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) от окисления. Липопротеины являются частицами, состоящими из липидов и белка, которые служат для транспорта жиров по кровотоку. ЛПНП осуществляют транспорт холестерина из печени к тканям в организме, а при окислении вовлекаются в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При нейтрализации молекулой α-токоферола СР она изменяется таким образом, что ее антиоксидантные способности теряются. Однако другие антиоксиданты, такие как витамин С, способны регенерировать антиоксидантную емкость молекулы α-токоферола [4].

Витамины С и Е в профилактике ССЗ. Результаты большинства проспективных исследований показали, что низкое или недостаточное потребление витамина С связано с повышенным риском развития ССЗ, а умеренное употребление витамина С (около 100 мг/сут) является достаточным для максимального снижения риска развития ССЗ у некурящих мужчин и женщин.

Метаанализ 14 когортных исследований, проведенный Z. Ye и соавт. [5], продемонстрировал, что количество употребляемого витамина С с пищей в отличие от дополнительного приема синтетического витамина С обратно пропорционально связано с частотой развития ишемической болезни сердца (ИБС). Некоторые исследования не выявили значительного снижения риска развития ИБС у лиц, дополнительно употребляющих витамин С при условии хорошего статуса питания [6]. Заметным исключением стало первое национальное эпидемиологическое исследование взаимосвязи здоровья и питания, проведенное в США (NHANES I). Это исследование показало, что риск смерти от ССЗ на 42% у мужчин и на 25% ниже у женщин, которые употребляли более 50 мг/сут витамина С с пищей и регулярно принимали синтетический витамин С, что соответствовало общему потреблению витамина С примерно 300 мг/сут. Результаты исследования здоровья медсестер (NHS), основанные на изучении более 85 тыс. женщин в возрасте старше 16 лет, также позволяют предполагать кардиопротективный эффект более высокого потребления витамина С [7]. В этом исследовании употребление витамина С в количестве, превышающем 359 мг/сут с пищей и в составе витаминных комплексов, связано с 27—28% снижением риска развития ИБС. Тем не менее употребление витамина С только с пищей не связано со снижением риска развития ИБС у женщин.

Следовательно, как эпидемиологическое исследование NHANES I, так и последующие исследования и NHS, не поддерживают выводы метаанализа [6] о том, что именно потребление витамина С с пищей (в отличие от дополнительного приема синтетического витамина С) обратно пропорционально связано с развитием ИБС. Другой объединенный анализ 9 проспективных когортных исследований, включающий более 290 тыс. взрослых без ИБС в начале исследования, сроком наблюдения в течение 10 лет, показал, что у тех, кто принимал более 700 мг/сут витамина С, риск развития ИБС на 25% ниже, чем у тех, кто не принимал витамин С [7].

Таким образом, результаты обобщенного анализа проспективных когортных исследований, а также отдельных, крупных проспективных исследований, таких, как эпидемиологическое исследование NHANES I [8, 9] и NHS [10], анализ результатов фармакокинетических исследований перорального приема витамина С у человека, показывают, что максимальное снижение риска развития ИБС происходит при употреблении витамина С в дозе более 400 мг/сут [7].

Результаты, по меньшей мере, 5 крупных обсервационных исследований свидетельствуют, что увеличение употребления витамина Е сопряжено со снижением риска развития инфаркта миокарда — ИМ (сердечного приступа) или смерти от ССЗ у мужчин и женщин. В каждом проспективном исследовании измерялось потребление витамина Е у предположительно здоровых людей и проводилось наблюдение за ними в течение нескольких лет, чтобы определить заболеваемость и смертность от ССЗ. В 2 исследованиях, лица, которые употребляли более 7 мг/сут α-токоферола с пищей, имели шансы смерти от болезней сердца в 3 раза меньше, чем те, кто употреблял менее 3—5 мг/сут α-токоферола [4].

Два других крупных исследования показали значительное снижение риска развития болезней сердца у женщин и мужчин, которые употребляли, по меньшей мере, 100 МЕ RRR-α-токоферола (67 мг RRR-α-токоферола) ежедневно. Кроме того, в нескольких исследованиях обнаружено, что уровень α-токоферола в плазме или эритроцитах обратно пропорционален тяжести атеросклероза сонных артерий, определяемого при помощи ультрасонографии. Рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в которое вошли 39 876 женщин, выявило, что прием 600 МЕ (400 мг) RRR-α-токоферола через день в течение 10 лет не влиял на частоту возникновения различных сердечно-сосудистых осложнений — ССО (ИМ и инсульт), однако снижал смертность от ССЗ на 24% [11]. Анализ здоровья женщин в этом исследовании также показал, что у тех, кто принимал витамин Е, риск венозной тромбоэмболии был на 21% ниже [12]. Интервенционные исследования у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью, однако, не показали эффективность приема витамина Е для предотвращения сердечных приступов или смерти [4].

Витамин С и риск развития инсульта. Взаимосвязь уровня витамина С с частотой развития цереброваскулярных заболеваний изучена в проспективном исследовании, которое продолжалось более 20 лет и включало более 2 тыс. жителей одного из японских сел. Исследование показало, что риск развития инсульта у пациентов с высокими уровнями витамина С в сыворотке крови на 29% ниже, чем при низком уровне витамина С [7]. Кроме того, риск развития инсульта у тех, кто употреблял овощи 6—7 раз в неделю, был на 54% ниже, чем среди тех, кто употреблял овощи менее 2 дней в неделю. В этой популяции уровни витамина С в сыворотке крови тесно коррелировали с приемом фруктов и овощей. Поэтому, как и во многих других исследованиях по изучению потребления витамина С и риска развития хронических заболеваний, в данном случае трудно отделить влияние витамина С на риск развития инсульта от воздействия других компонентов фруктов и овощей. Тем не менее необходимо подчеркнуть благоприятную роль диеты, богатой фруктами и овощами, в снижении риска развития инсульта.

Уровни витамина С в плазме являются хорошими биомаркерами оценки потребления фруктов и овощей и других факторов образа жизни, которые способствуют снижению риска развития инсульта.

Десятилетнее проспективное исследование, в которое включены 20 649 взрослых, показало, что у людей, находившихся в верхнем квартиле по концентрации витамина С в плазме крови, риск развития инсульта на 42% ниже, чем у тех, кто находился в нижнем квартили [13]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Здоровье врачей II» с участием более 14 тыс. пожилых мужчин обнаружено, что прием витамина С (500 мг/сут) в среднем в течение 8 лет не оказало существенного влияния на смертность в результате инсульта, возникновение ишемического или геморрагического инсульта [7].

Возможности профилактики и лечения подагры дополнительным приемом витамина С. В обсервационном исследовании, в котором приняли участие 1387 мужчин, более высокое потребление витамина С связано с более низким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови. Проспективное исследование когорты 46 994 мужчин в течение 20 лет показало, что общее суточное потребление витамина С обратно пропорционально связано с риском развития подагры. Результаты этого исследования также показывают, что дополнительный прием витамина С оказывает профилактическое действие при подагре. Следует отметить, что рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 184 некурящих взрослых показало, что прием витамина С (500 мг/сут) в течение 2 мес достоверно снизил концен-

трации в сыворотке крови мочевой кислоты по сравнению с плацебо. В то же время метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований показал, что прием витамина С (средняя доза 500 мг/сут в среднем в течение 30 дней) незначительно снижал концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови (на 0,35 мг/дл по сравнению с плацебо) [7].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить возможность профилактики и лечения подагры дополнительным приемом аскорбиновой кислоты.

Роль витаминов С и Е в лечении заболеваний с точки зрения доказательной медицины. Во многих рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что назначение витамина С приводит к улучшению вазодилатации у пациентов с ИБС, в том числе страдающих стенокардией напряжения; у пациентов с застойной сердечной недостаточностью; СД; высоким уровнем холестерина и артериальной гипертонией. Продемонстрировано улучшение вазодилатации при приеме витамина С в дозе 500 мг/сут [14].

Обсервационные исследования показали, что прием α-токоферола может оказывать положительный эффект при ССЗ. Например, по данным небольшого обсервационного исследования среди мужчин после аортокоронарного шунтирования, у лиц, которые принимали не менее 100 МЕ дополнительно α-токоферола (67 мг RRR-α-токоферола) в день, отмечено снижение прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, которое измерялось по ангиографии по сравнению с теми, кто принимал менее 100 МЕ/день α-токоферола.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Великобритании, обнаружило, что дополнительный прием пациентами с ССЗ 400 либо 800 МЕ синтетического α-токоферола (эквивалентно 180 или 360 мг RRR-α-токоферола) в течение 18 мес на 77% уменьшил частоту развития несмертельных сердечных приступов. Тем не менее прием α-токоферола незначительно уменьшил общую кардиальную смертность [4].

Пациенты с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе, подвержены более высокому риску смерти от ССЗ, чем население в целом, в том числе вследствие окислительного стресса. Дополнительный прием пациентами, находящимися на диализе, 800 МЕ природного α-токоферола (536 мг RRR-α-токоферола), по сравнению с плацебо ежедневно в течение в среднем 1,4 года привел к значительному снижению риска развития сердечного приступа [15]. Однако другие три интервенционные исследования не выявили данного положительного эффекта приема α-токоферола. В одном исследовании выявлено, что прием 50 мг синтетического α-токоферола (эквивалентная доза 25 мг RRR-α-токоферола) ежедневно привел к незначительному снижению частоты несмертельных сердечных приступов у участников с сердечными приступами в анамнезе [16]. Тем не менее два других крупных исследования у пациентов с признаками ССЗ (в том числе сердечный приступ, инсульт в анамнезе) обнаружили, что ежедневный прием 400 МЕ природного α-токоферола (эквивалентно 268 мг RRR-α-токоферол) или 300 мг синтетического α-токоферола (эквивалентно 150 мг RRR-α-токоферол) существенно не изменил риск развития последующего сердечного приступа или инсульта.

Исследования у пациентов с ССЗ обнаружили, что ежедневный прием 400 МЕ природного α-токоферола в среднем в течение 7 лет не влиял на частоту развития основных ССО (ИМ или инсульт) или смерть. В то же время в данном исследовании отмечен слегка повышенный риск развития сердечной недостаточности у людей, дополнительно принимающих витамин Е [4]. Таким образом, результаты клинических исследований по изучению роли витамина Е в лечении ССЗ противоречивы.

ССЗ (болезни сердца и инсульт) являются ведущей причиной смерти у людей с СД. Поскольку при СД наблюдается повышенный окислительный стресс, возникла гипотеза, что более высокое потребление антиоксидантов позволит уменьшить риск развития ССЗ у СД. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют результаты 16-летнего исследования у 85 000 женщин, 2% из которых страдали СД. Исследование показало, что прием витамина С (400 мг/сут и более) связан со значительным снижением риска фатальных и нефатальных коронарных заболеваний сердца у всей группы, а также у пациентов с СД [7].

В отличие от предыдущего исследования, 15-летнее исследование, проведенное у женщин в постменопаузе, обнаружило, что женщины, страдающие СД и принимавшие не менее 300 мг/сут витамина С в составе витаминных комплексов в начале исследования имели более высокий риск смерти от ИБС и инсульта, чем те, кто не принимал витамин С [8].

Хотя ряд обсервационных исследований показал, что более высокое употребление витамина С связано с более низким риском развития ССЗ, рандомизированные контролируемые испытания не выявили способность антиоксидантов, которые включали и витамин С, уменьшать риск развития ССЗ у больных СД или других лиц из групп высокого риска [7].

Вполне возможно, что генетические различия могут влиять на эффект витамина С у пациентов с ССЗ. Результаты одного рандомизированного контролируемого исследования пересмотрены с учетом генотипирования пациентов по гаптоглобину. Выявлено, что антиоксидантная терапия (1000 мг/сут витамина С + 800 МЕ/сут витамина Е) ассоциируется с регрессом коронарного атеросклероза у женщин с СД с двумя копиями гена гаптоглобина-1, при этом наблюдалось прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с двумя копиями гена гаптоглобина-2 [9]. Значение этих результатов не изучено, но они предполагают, что могут существовать группы людей с СД, которым полезна антиоксидантная терапия, при этом другим субпопуляциям может быть причинен вред.

ССО (ИМ, инсульт) — одна из ведущих причин смерти пациентов с СД. В патогенезе СД большое значение отводится окислительному стрессу; в связи с этим антиоксидантные свойства α-токоферола могут иметь положительное терапевтическое значение у этой группы пациентов. В исследовании изучалась динамика биохимических маркеров окислительного стресса (экскреция с мочой F_2-изопростанов) у пациентов с СД 2-го типа до и после назначения 600 мг синтетического α-токоферола (эквивалентно 300 мг RRR-α-токоферола) в течение 14 дней. В результате исследования обнаружена статистически значимая динамика снижения уровня биомаркера окислительного стресса под влиянием α-токоферола [4].

Данные о влиянии α-токоферола на гликемический профиль противоречивы. Некоторые исследования показали, что прием витамина Е улучшает действие инсулина и утилизацию глюкозы у пациентов с СД 2-го типа и пациентов без СД, тогда как другие исследования показали отсутствие влияния на метаболизм глюкозы у пациентов с СД 2-го типа. Повышенный окислительный стресс также характерен для СД 1-го типа. Установлено, что прием пациентами с СД 1-го типа 100 МЕ/сут синтетического α-токоферола (эквивалентно 45 мг RRR-α-токоферола) в течение 1 мес значительно улучшил уровень как гликированного гемоглобина, так и триглицеридов [4].

В этом исследовании также отмечено незначительное улучшение гликемического профиля у пациентов с СД, принимающих α-токоферол. Есть все основания считать, что α-токоферол может быть полезным в лечении СД как 1-го, так и 2-го типа, однако контролируемых клинических исследований до настоящего времени не проведено.

Влияние приема витамина Е на общую смертность. По результатам метаанализа, который объединил данные 19 клинических исследований приема витамина Е при различных заболеваниях, включая болезни сердца, терминальную стадию почечной недостаточности и болезнь Альцгеймера, сообщено, что у взрослых больных, которые принимали 400 МЕ/сут и более, шанс смерти от любой причины на 6% больше, чем у тех, кто не принимал витамин Е дополнительно [10].

Однако дальнейшее изучение влияния дозы витамина Е на риск смерти показало, что повышенный риск смерти был статистически значимым только в случае употребления 2000 МЕ/сут, что более, чем рекомендуемая суточная потребность для взрослых.

В 3 других метаанализах, которые объединили результаты рандомизированных контролируемых испытаний, чтобы оценить эффективность витамина Е для профилактики или лечения

ССЗ, не обнаружено доказательств того, что прием витамина Е в дозе до 800 МЕ/сут значительно увеличивает или уменьшает частоту развития ССЗ или общую смертность [4].

Метаанализ 57 рандомизированных контролируемых исследований, проведенный D. Vivekananthan и соавт. [17], обнаружил, что прием витамина Е в дозе не более 500 МЕ/сут, не влиял на общую смертность. В метаанализ 68 рандомизированных исследований, проведенном G. Bjelakovic и соавт. [18], выявлено, что дополнительный прием витамина Е отдельно или в комбинации с другими антиоксидантами существенно не изменяет риск смерти.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что прием витамина Е в пределах 800 МЕ/сут увеличивает риск смерти от ССЗ или других причин.

Клинически значимое взаимодействие витаминов антиоксидантов с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами). Трехлетнее рандомизированное контролируемое исследование с участием 160 пациентов с документированной ИБС и низкими уровнями липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) обнаружило, что комбинация симвастатина и ниацина увеличивает уровень ЛПВП, тормозит прогрессирование стеноза коронарной артерии и снижает частоту развития ССО, таких как ИМ (сердечный приступ) и инсульт [19]. Выявлено, что при применении комбинации антиоксидантов (1000 мг витамина С, 800 МЕ α-токоферола, 100 мкг селена и 25 мг β-каротина ежедневно) наряду с приемом симвастатина в комбинации с ниацином защитные эффекты уменьшены. Так как в этом исследовании назначался целый спектр антиоксидантов, индивидуальный вклад витамина С определить практически невозможно. В отличие от предыдущего более крупное рандомизированное контролируемое исследование у более 20 тыс. мужчин и женщин с ИБС или СД обнаружило, что комбинация симвастатина и антиоксиданта (600 мг витамина Е, 250 мг витамина С и 20 мг β-каротина в день) не уменьшила кардиопротективные эффекты симвастатина в течение 5-летнего периода наблюдения [20]. Эти противоречивые данные показывают, что необходимы дальнейшие исследования потенциальных взаимодействий между антиоксидантами и препаратами для снижения уровня холестерина, таких, как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).

Прогнозирование возможных лекарственных взаимодействий между витаминами-антиоксидантами и лекарственными препаратами — субстратами цитохромов системы Р450. Цитохромы Р450 играют огромную роль в метаболизме лекарственных препаратов. Цитохром Р450 3А4 является наиболее функционально значимым среди цитохромов Р450, так как метаболизирует 637 субстратов и участвует в метаболизме 50% применяемых лекарственных препаратов [21]. Механизм каталитического гидроксилирования субстратов цитохромов Р450 сложен, включает насколько стадий и сопровождается генерированием пероксида водорода и активных форм кислорода (супероксид-аниона, гидросупероксида, гидропероксида), которые образуются за счет неполного сопряжения. В каталитическом цикле цитохрома Р450 один из атомов кислорода расходуется на окисление органической молекулы, а второй восстанавливается до воды за счет редокс-эквивалентов NADPH или NADH. Активные формы кислорода (АФК) могут взаимодействовать с цитохромом Р450, вызывая инактивацию фермента. Направленная регуляция каталитического цикла цитохрома Р450 может приводить как к снижению скорости метаболизма лекарственных препаратов, так и к активации ферментативного гидроксилирования субстратов. Это особенно важно в случае выявления пониженной экспрессии определенной формы цитохрома Р450. Антиоксиданты снижают уровень АФК, так как являются ловушками радикалов кислорода.

Электрохимический анализ каталитической активности цитохрома Р450 3А4 показал, что витамины С и Е влияют на восстановление цитохрома Р450 3А4 за счет антиоксидантного действия: выявлено повышение катодного тока, что может свидетельствовать об индуцирующем влиянии перечисленных веществ на цитохром Р450 3А4 [22].

Эти данные позволяют предположить возможность взаимодействия витаминов С и Е и лекарственных препаратов, метаболизирующихся Р450 3А4 при проведении комплексной терапии. Антиоксиданты являются индукторами системы цитохромов Р450 3А4, за счет этого может снижаться эффективность терапии одновременно назначаемых препаратов — субстратов этой изоформы фермента.

Поэтому одновременный прием витаминов-антиоксидантов и лекарств — субстратов системы цитохромов Р450 3А4 может привести как к снижению эффективности терапии, так и при назначении одновременно с ингибиторами к возможному протективному эффекту (т.е. к стабилизации работы цитохрома системы Р450, несмотря на присутствие ингибитора), что требует дальнейшего проведения фармакокинетических и фармакодинамических исследований.

Заключение

Результаты большинства исследований показывают, что высокий нутритивный статус по витаминам С и Е оказывает лечебно-профилактическое действие при ряде заболеваний, в том числе ССЗ, в то время как низкое или недостаточное употребление витамина С и витамина Е связывается с повышенным риском развития как ССЗ, так и СД и подагры. Необходимо также отметить, что не всегда удается дифференцировать эффект поступления микронутриентов с пищей и эффект от приема синтетических витаминов. Необходимо проведение дополнительных исследований по оценке терапевтических возможностей дополнительного приема синтетических витаминов Е и витамина С.

Необходимо обратить внимание, что большинство обсуждаемых в литературе эффектов от приема витаминов относится не к физиологическим дозам (в рамках пищевой суточной потребности), а к терапевтическим, превышающим в разы пищевую суточную потребность.

В дополнительном изучении нуждается вопрос о возможном влиянии антиоксидантов на активность цитохромов системы Р450 3А4, что важно, с одной стороны, для объяснения эффективности применения антиоксидантов в составе комплексной терапии ряда заболеваний, с другой — с точки зрения обеспечения безопасности комплексной терапии.

Таким образом, что высокая обеспеченность организма витаминами оказывает лечебно-профилактическое действие на развитие и течение ряда заболеваний. Однако не всегда назначение синтетических витаминов для повышения витаминного статуса приводит к положительному профилактическому и/или терапевтическому эффекту. Кроме того, при дополнительном назначении витаминов в составе комплексной терапии необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия, в том числе вследствие индуцирующего действия перечисленных антиоксидантов на цитохром Р450 3А4.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И.* Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; 4 (66): 66—70.
2. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник Российской академии медицинских наук 1998; 7: 43—51.
3. *Bruno R.S., Leonard S.W., Atkinson J., Montine T.J., Ramakrishnan R., Bray T.M., Traber M.G.* Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation. Free Radic Biol Med 2006; 40 (4): 689—697.
4. http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminE/

5. *Ye Z., Song H.* Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008; 15 (1): 26—34.
6. *Losonczy K.G., Harris T.B., Havlik R.J.* Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. Am J Clin Nutr 1996; 64 (2): 190—196.
7. http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminC/
8. *Lee D.H., Folsom A.R., Harnack L., Halliwell B., Jacobs D.R., Jr.* Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? Am J Clin Nutr 2004; 80 (5): 1194—1200.
9. *Levy A.P., Friedenberg P., Lotan R., Ouyang P., Tripputi M., Higginson L., Cobb F.R., Tardif J.C., Bittner V., Howard B.V.* The effect of vitamin therapy on the progression of coronary artery atherosclerosis varies by haptoglobin type in postmenopausal women. Diabetes Care 2004; 27 (4): 925—930.
10. *Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E.* Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142 (1): 37—46.
11. *Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Gordon D., Ridker P.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E.* Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294 (1): 56—65.
12. *Glynn R.J., Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Zee R.Y., Buring J.E.* Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. Circulation 2007; 116 (13): 1497—1503.
13. *Myint P.K., Luben R.N., Welch A.A., Bingham S.A., Wareham N.J., Khaw K.T.* Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study. Am J Clin Nutr 2008; 87 (1): 64—69.
14. *Gokce N., Keaney J.F., Jr., Frei B., Holbrook M., Olesiak M., Zachariah B.J., Leeuwenburgh C., Heinecke O.W., Vita J.A.* Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation 1999; 99 (25): 3234—3240.
15. *Boaz M., Smetana S., Weinstein T., Matas Z., Gafter U., Iaina A., Knecht A., Weissgarten Y., Brunner D., Fainaru M., Green M.S.* Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356 (9237): 1213—1218.
16. *Rapola J.M., Virtamo J., Ripatti S., Haukka J., Huttunen J., Albanes D., Taylor P.* Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. Lancet 1997; 349 (9067): 1715—1720.
17. *Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K., Hsu A., Topol E.J.* Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. Lancet 2003; 361 (9374): 2017—2023.
18. *Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C.* Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297 (8): 842—857.
19. *Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A., Fisher L.D., Cheung M.C., Morse J.S., Dowdy A.A., Marino E.K., Bolson E.L., Alaupovic P., Frohlich J., Albers J.J.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001; 345 (22): 1583—1592.
20. *Collins R., Peto R., Armitage J.* The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. Int J Clin Pract 2002; 56 (1): 53—56.
21. *Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В., Булко Т.В., Кукес В.Г., Сизова О.С. Раменская Г.В. Арчаков А.И.* Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома CYP3A4: электроанализ каталитических свойств. Биомедицина 2010; 3: 99—100.
22. *Shumyantseva V.V., Makhova A.A., Bulko T.V., Kuzikov A.V., Shich E.V., Suprun E.V., Kukes V., Usanov S., Archakov A.* The dose-dependent influence of antioxidant vitamins on electrochemically-driven cytochrome P450 catalysis. Oxid Antioxid Med Sci. Online First: 07 May, 2013. doi:10.5455/oams.010413.or.034

Поступила 03.07.2014