

УДК 577.161.11.01:577.161.3]: 611-018.54-074

## КАРОТИНОИДЫ И ТОКОФЕРОЛЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ КАК БИОМАРКЕРЫ АДЕКВАТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ

Е.А. Мойсеенок<sup>1</sup>, Г.В. Альфта<sup>2</sup>, А.Г. Мойсеенок<sup>3</sup>

1 – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 – Национальный институт общественного здоровья Финляндии

3 – ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»

*Аналитический обзор опубликованных обобщающих и оригинальных работ последнего 10-летия по использованию показателей уровня  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -токоферолов и  $\alpha$ -,  $\beta$ -каротинов в качестве биомаркеров сбалансированного питания. Обосновывается необходимость исследования всей гаммы токоферолов и каротиноидов как эссенциальных микронутриентов, в первую очередь,  $\alpha$ -каротина и  $\gamma$ -токоферола в дополнение к традиционным тестам антиоксидантной защиты организма и витаминного статуса –  $\beta$ -каротину и  $\alpha$ -токоферолу. Дается сопоставительный анализ величин  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротина,  $\alpha$ -,  $\gamma$ -токоферола плазмы крови, а также их сравнение с результатами собственных исследований.*

**Ключевые слова:** каротиноиды, токоферолы, плазма крови.

*This paper presents an analytical review of the published summarizing and original works of the last decade associated with the use of the indices of  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -tocopherols and  $\alpha$ -,  $\beta$ -carotenenes level as biomarkers of balanced nutrition. The necessity of studying the whole range of tocopherols and carotenoids as essential micronutrients is substantiated. It refers primarily to  $\alpha$ -carotene and  $\gamma$ -tocopherol in addition to the traditional tests of body antioxidant defence and vitamin status, such as  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol. A comparative analysis of the reference values for blood plasma  $\alpha$ - and  $\beta$ -carotene as well as  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherol is given and they are compared to the results of our own studies.*

**Key words:** carotenoids, tocopherols, blood plasma.

В связи с несомненной важностью уровня потребления овощей и фруктов в Европейской популяции для поддержания здорового образа жизни, ростом алиментарно-зависимых патологических процессов и возможностью их предупреждения за счет контролируемого потребления незаменимых пищевых компонентов возрастает объем исследований по объективному контролю потребления овощей и фруктов, в том числе основанных на анализе данных пищевого потребления и лабораторных исследований микронутриентов в биологических жидкостях различных категорий населения.

Овощефруктовый компонент диеты является носителем многочисленных микронутриентов, в том числе более чем 40 каротиноидов и не менее 8 изомеров витамина Е (токоферолов), которые обладают свойствами физиологически активных веществ и, в первую очередь, антиоксидантной активностью. Исследования в области каротиноидов ( $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -каротин,  $\beta$ -криптоксантин, лютеин, ликопен, зеаксантин) и токоферолов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферол) привели не только к доказательству эссенциальности этих компонентов, но и выяснению индивидуальных биохимических свойств микронутриентов, что обусловило обоснование рекомендуемого уровня их пищевого потребления [7]. В отличие от  $\beta$ -каротина (провитамина А) и  $\alpha$ -токоферола, достаточно давно известных как витаминные и фармацевтические субстанции, другие каротиноиды и токоферолы, в частности, находятся в начальной стадии изучения, хотя уже достаточно широко используются в виде биологически активных добавок (био корректоров) [1]. Физиологические уровни в крови и других тканях организма этих компонентов, в частности,  $\alpha$ -каротина и  $\gamma$ -токоферола, в связи с уровнем пищевого потребления представляет актуальную научно-практическую задачу, решение которой до настоящего времени в РБ и странах СНГ не получило развития. Нами осуществлен анализ доступной литературы по данному вопросу в целях сопоставления референтных данных с собственными результатами по содержанию  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротина и  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола в плазме крови женщин

детородного возраста (студентов и сотрудников Гродненского государственного медицинского университета).

Одним из первых исследований такого рода является работа Tucker [35] в которой осуществлено изучение потребления 5 каротиноидов методом анализа частоты потребления пищи в сравнении с соответствующими биохимическими показателями у более чем 500 мужчин и женщин в возрасте 67-93 лет с целью оценки корреляции данных потребления и лабораторных находок, а также роли потребления микронутриентов в возникновении риска хронических заболеваний. Установлено, что существуют определенные различия в выявляемых корреляциях «уровень в плазме крови – диета», которые были особенно очевидны для  $\alpha$ -каротина и лютеина / зеаксантина. Зависимость показателей каротиноидов от диеты была выражена больше у женщин и, по данным суточного потребления фруктов и овощей, выявлена наиболее сильная корреляция с уровнями  $\beta$ -криптоксантина и  $\beta$ -каротина. Лабораторные исследования указывают, что в плазме крови пожилых женщин содержание  $\alpha$ -каротина составляет  $0,117 \pm 0,087$  (медиана 0,092), а  $\beta$ -каротина  $0,51 \pm 0,34$  (медиана 0,42) мкмоль/л. Основными источниками  $\alpha$ -каротина в диете явились: морковь (вареная) – 61,3%, морковь (свежая) – 15,3%, смешанные овощи – 8,5%, апельсиновый сок – 3,5%, пицца – 2,3%, апельсины – 1,7%. Основными источниками  $\beta$ -каротина были: вареная морковь – 30,5%, мускусная дыня – 9%, шпинат – 8,2%.

Подобно каротиноидам в качестве биомаркеров качества пищи широко используются токоферолы [33]. Рациональность исследований токоферолов как биомаркеров и их биологические свойства, которые включают модулирование клеточных сигналов, регулирование транскрипции и индукцию апоптоза, привели к детальным исследованиям  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферолов не только в сфере антиоксидантных свойств, но и других биологических функций, определяющих их антиатеросклеротические и антиканцерогенные свойства. В частности, известно, что в модулировании клеточного сигналирования эффектив-

ность  $\alpha$ -токоферола является наибольшей, но, например, по ингибированию циклооксигеназы активность  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферолов весьма близка.

На сегодняшний день трудно не признать очевидную и уникальную функцию  $\alpha$ -токоферола в регуляции метаболического каскада, обеспеченную специфичными механизмами транспорта  $\alpha$ -токоферола в тканях. Вместе с тем биохимические функции других токоферолов, в частности  $\gamma$ -токоферола, а именно, селективного ингибирования циклооксигеназы, а также натрий-уретические свойства его метаболита  $\gamma$ -(карбоксиэтил)гидроксихро-мана служат убедительной иллюстрацией эссенциальной роли всего семейства токоферолов [5].

Результаты исследования потребления каротиноидов и общего токоферола по данным частотного вопросника были в специальном исследовании верифицированы параллельной оценкой их потребления методом взвешивания потребляемой пищи и сравнения уровня содержания в сыворотке крови [36]. Показано, что уровни  $\alpha$ -каротина,  $\beta$ -каротина, токоферола (общего) составили  $0,11 \pm 0,08$ ;  $0,62 \pm 0,59$ ;  $34,8 \pm 11,4$  мкмоль/л, соответственно. Коэффициенты достоверности, полученные по данным частотного опросника, оказались наивысшими для  $\alpha$ -каротина (0,85), ликопина (0,62),  $\beta$ -каротина и общих каротиноидов (0,55). Однако все методы исследования (методика триад) не дали положительный результат по потреблению токоферола (витамина Е). В этой связи заслуживает особого внимания результат многоцентрового исследования взаимосвязи потребления овощей и фруктов и уровня каротиноидов плазмы в 9 европейских странах, где для обследования более чем 3000 мужчин и женщин использовались как пищевой частотный вопросник, так и 24-часовое воспроизведение фактического питания [23]. Референтные величины каротиноидов плазмы у женщин в возрасте 45–49 лет составили для  $\alpha$ -каротина  $0,20 \pm 0,011$ ; а для  $\beta$ -каротина  $0,54 \pm 0,019$  мкмоль/л. Выявлены достоверные гендерные различия по обоим показателям (у женщин – ниже), зависимость от курения (у курящих – ниже), сезонного фактора, индекса массы тела и потребления алкоголя. Наиболее высокий уровень корреляции отмечался для  $\beta$ -криптоксантина и данным пищевого вопросника по потреблению фруктов, а также уровня  $\alpha$ -каротина с потреблением корнеплодов, особенно моркови. На основании этих результатов, а также оценки потребления ликопина сделан вывод, что пищевой вопросник по потреблению фруктов и овощей является репрезентативным показателем индивидуального уровня каротиноидов в плазме. По заключению авторов, оптимальным биомаркером в плазме крови, отражающим уровень и качество потребления фруктов и овощей, являются показатели  $\beta$ -криптоксантина,  $\alpha$ -каротина и ликопина.

В 2005 году в исследовании Kennedy и Meyers [16] проведена оценка величин рекомендуемых диетических норм потребления микронутриентов для женщин и обращено внимание, что существующие референтные величины не включают такие параметры, как снижение риска хронических заболеваний, допустимые границы потребления, а также возможные положительные эффекты на здоровье человека некоторых компонентов питания, не соответствующих традиционному определению микронутриента. Это в полной мере относится к таким биофакторам, как  $\alpha$ -каротин и  $\gamma$ -токоферол. Однако существует еще одна проблема, касающаяся референтных величин, связанных с введением в различных странах разнообразных программ обогащения пищевых продуктов микронутриентами, которые, например, привели в США к увеличению уровня фолата в крови у женщин в возра-

сте от 15 до 44 лет с 6,3 до 16,2 мкмоль/л. Относительно низкий уровень социально-экономического развития в мировом сообществе обуславливает высокий уровень железо-дефицитной анемии, остеопороза, высокую частоту дефицита ретиноидов, йода, селена. Эти и другие показатели микронутриентного статуса требуют дополнительной верификации, основанной как минимум на 4 референтных величинах: установленной средней потребности, рекомендуемой нормы потребления, адекватного потребления и толерантного верхнего уровня потребления. В 2004 году в РФ государственным санитарно-эпидемиологическим нормированием приняты «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ», предусматривающие адекватный уровень потребления и допустимый уровень потребления, исходя из энергетической ценности пищи в 2300 ккал [2]. Однако в рекомендациях не приводятся биомаркеры, позволяющие контролировать указанные уровни потребления микронутриентов.

В прегравидарном периоде к микронутриентному статусу организма женщины предъявляются повышенные требования. Убедительным примером является уровень обеспеченности фолиевой кислотой, когда ее потребление ниже 400 мкг/сут является фактором риска врожденных пороков развития плода (дефекты нервной трубки) [17].

Следует обратить внимание на существование разнообразных факторов, влияющих на диетическое потребление микронутриентов и соответствующий уровень их биомаркеров в крови. Наиболее очевидным фактором такого рода является курение [24], что может быть рассмотрено как иницирующий фактор хронического окислительного стресса. Это послужило предпосылкой изучения соотношения потребления антиоксидантных витаминов (методом анализа частоты потребления пищевых продуктов) и уровней витаминов А, Е, С и  $\beta$ -каротина в материнской и пуповинной крови на 34 неделе гестации и при родах у более чем 1000 обследованных. Показано, что уровень  $\alpha$ -токоферола (витамина Е) в раннем периоде беременности составил 23,3 (с 95% доверительным интервалом значений 22,9–23,7), а при родах 31,6 (31,07–32,12) мкмоль/л. Аналогичные результаты, полученные для  $\beta$ -каротина, составили – 0,48 (0,46–0,50) и 0,60 (0,58–0,62), для витамина А – 1,40 (1,38–1,42) и 1,31 (1,29–1,32), для витамина С – 68,4 (66,7–70,13) и 36,96 (35,8–38,1) мкмоль/л, соответственно. Следовательно, уровень в плазме крови  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина после родов был значительно выше, чем на ранних сроках беременности, тогда как уровень витаминов А и С оказался существенно ниже. Выявлена положительная корреляция уровней всех изучаемых витаминов, выявленных в ранний период беременности и при родах. Установлены следующие величины содержания антиоксидантных витаминов в пуповинной крови (на основании более чем 700 исследований): содержание  $\alpha$ -токоферола (витамина Е) составило 4,30 (с 95% доверительным интервалом 4,15–4,37),  $\beta$ -каротина – 0,017 (0,015–0,02), витамина А – 0,90 (0,88–0,93) и витамина С – 92,1 (88,9–95,2) мкмоль/л, соответственно. Таким образом, концентрация антиоксидантных витаминов и  $\beta$ -каротина во время родов была значительно выше, чем их уровень в крови пуповины (за исключением витамина С). Для последнего, как и  $\beta$ -каротина, выявлена положительная корреляция их концентраций в материнской и пуповинной крови. Уровень диетического потребления равным образом положительно коррелировал с уровнями витаминов в плазме крови беременных для витамина С,  $\alpha$ -токоферола и  $\beta$ -каротина; аналогичная

закономерность установлена с уровнями  $\beta$ -каротина и витамина С в крови рожениц, а также с уровнями  $\beta$ -каротина и витамина С в пуповинной крови. Делается заключение, что данные потребления антиоксидантных витаминов (по частотному вопросу) являются доказательством воздействия фактора потребления на уровни  $\beta$ -каротина и витамина С в крови рожениц и пуповинной крови, но эта закономерность не характерна для витаминов А и Е [21].

Наряду с витамином С, некоторые другие микронутриенты реагируют на фактор курения (за исключением витамина А) и это может быть связано с социальным уровнем обследуемых, в частности, со сниженным потреблением овощей и фруктов [3]. Существенным фактором является также трудовая деятельность женщин, поскольку известно, что уровни  $\alpha$ -токоферола и витамина С в материнской и пуповинной крови оказались достоверно выше и ниже, соответственно, у работающих, нежели не занимающихся физическим трудом [14, 32]. Является ли доказанным факт высокого уровня соответствия пищевого потребления с концентрацией  $\beta$ -каротина и витамина С в крови рожениц и пуповинной крови? В более ранних исследованиях Kiely [28] такая корреляция не установлена, однако в этом случае не было сопоставления обследованных по калорийности рационов, фактору курения и социального положения. Однако и в этом случае соотношение между диетой матери и уровнем  $\beta$ -каротина в плазме рожениц проявилось достаточно отчетливо. Сам по себе фактор питания, с точки зрения полноценного рациона в частотном вопросе, не может быть оценен с высокой степенью достоверности, поэтому некоторые корреляции между потреблением витаминов, их уровнями в плазме беременных, рожениц и пуповинной крови могут не проявиться. Это может быть проиллюстрировано исследованиями Rondo [37], в которых показано, что при возникновении умеренного дефицита витамина А выявляется корреляция по уровням ретинола между материнской и пуповинной кровью, а при ослаблении А-витаминной недостаточности указанная корреляция исчезает. Безусловно, в проявлении таких зависимостей существенная роль принадлежит механизмам плацентарного транспорта антиоксидантных витаминов, поскольку известно, что низкий уровень  $\alpha$ -токоферола в пуповинной крови является следствием ограниченной проницаемости плаценты для жирорастворимых витаминов [4], а также результатом дефицита фетальных липопротеинов, транспортирующих витамин Е [4, 11].

Отсутствие корреляции между уровнями витамина Е в материнской и пуповинной плазме крови было неоднократно подтверждено, хотя имеются сообщения и о положительной корреляции [18]. Аналогичная ситуация складывается в отношении  $\beta$ -каротина [20], поэтому в целом в отношении антиоксидантных витаминов существуют достаточно противоречивые сведения, что может быть объяснено как возрастом обследованных женщин, сроком гестации и, что наиболее важно, отличиями в питании женщин. Эти обстоятельства порождают определенную проблему в оценке референтных величин для выработки так называемого нормального уровня. Вышеприведенные данные для беременных женщин и родильниц (см. табл. 1) [21] близки с данными других исследований [20, 28]. Концентрация  $\beta$ -каротина в плазме крови в указанном исследовании существенно завышена, что может быть объяснено особенностями статистической обработки.

У женщин детородного возраста, не имеющих хрониче-

ческих заболеваний, выявлен уровень витамина А – 1,05 мкмоль/л [12], витамина С – 17 мкмоль/л [10] и  $\beta$ -каротина – 0,22 мкмоль/л [39]. Нетрудно заметить, что в рассмотренном выше исследовании [21] значительная часть обследуемых имела концентрацию антиоксидантных витаминов на уровне маргинального дефицита этих микронутриентов. Например, у 14% обследованных на ранних сроках беременности выявлен уровень  $\beta$ -каротина в плазме крови менее 0,22 мкмоль/л. Естественно, в этой подгруппе обследованных рожениц наблюдались особо низкие значения этих витаминов в пуповинной крови. Аналогичная ситуация характерна и для  $\alpha$ -токоферола, диапазон нормальных величин для которого в плазме крови небеременных женщин составлял 18,6–34,0 мкмоль/л, поскольку у 20% обследованных в работе [21] величины витамина Е оказались ниже 18 мкмоль/л.

Увеличение уровня  $\alpha$ -токоферола в плазме у рожениц является хорошо известным фактом [27], однако в отношении витамина А и  $\beta$ -каротина существуют достаточно противоречивые сведения [20, 26]. Падение уровня витамина С у рожениц, по сравнению с беременными женщинами, подтверждено другими исследованиями [19], равно как и существовавшие положительные корреляции между витаминным статусом на ранних сроках беременности и при родах (при отсутствии отягощающих факторов). К сожалению, в этом и других вышеупомянутых исследованиях не изучены содержание и динамика каротиноидов и токоферолов, а также других ключевых микронутриентов в условиях контролируемого их потребления тем или иным способом. В этой связи следует упомянуть работу финских исследователей, проведенную на здоровых мужчинах и женщинах 19–52 лет, которым в течение 6 недель назначали изоэнергетические диеты, избирательно обогащенные полиненасыщенными жирными кислотами или овощами и фруктами. Установлена хорошая корреляция концентрации антиоксидантных витаминов (каротиноидов и токоферолов), а также фолиевой кислоты и уровня гомоцистеина с потреблением компонентов диеты, что, однако, не сопровождалось каким-либо эффектом на показатели липоперекисного окисления и метаболизм липопротеинов [13]. Наиболее заметным эффектом потребления овощефруктовой диеты явилось увеличение уровня фолата, падение уровня гомоцистеина и падение уровня  $\gamma$ -токоферола, а ее дополнительное обогащение олеиновой кислотой привело к дополнительному падению  $\alpha$ -токоферола. В данном исследовании содержание  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола устанавливалось из расчета уровня липидов плазмы крови [13].

Как указывалось выше, защитные свойства витамина Е в отношении свободнорадикальных процессов реализуются через различные формы токоферолов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) и, как недавно показано, путем взаимодействия с аскорбиновой кислотой и флавоноидами. Токоферолы обнаруживают существенные различия как антиоксидантные факторы, нейтрализующие пероксильный радикал вне зависимости от радикал-скэвэнджерной активности, причем, наблюдаются существенные различия в механизмах их регенерации [8]. Общепринято, что ключевым фактором, стабилизирующим метаболизм  $\alpha$ -токоферола, является высокоспецифичный  $\alpha$ -токоферол-переносящий белок, продуцируемый в печени и не взаимодействующий с  $\gamma$ -токоферолом или токотриенолами. Печень является органом, контролирующим концентрацию  $\alpha$ -токоферола в крови и других тканях, и местом метаболизма компонентов витамина Е в реакциях  $\omega$ - и  $\beta$ -окисления. Благодаря этим реакциям, а также конъюгации и экскре-

ции продуктов окисления, обеспечивается защита организма от потенциально неблагоприятных эффектов токоферола [35].

Отчасти в связи с вышеуказанными обстоятельствами лечебно-профилактическое применение  $\alpha$ -токоферола осуществляется в значительном диапазоне доз, что делает вероятным допущение о неблагоприятном воздействии  $\alpha$ -токоферола на биодоступность  $\gamma$ -токоферола с последующим ограничением потенциала антиоксидательной системы организма. Такого рода эффект характерен для достаточно высоких доз  $\alpha$ -токоферола, однако его значимость для физиологических условий, по всей вероятности, ограничена [22]. В свою очередь, исследования на клеточной линии эритроцитов человека показали, что полифенолы (нарингенин), каротиноиды и, вероятно,  $\gamma$ -токоферол могут нарушать всасывание  $\alpha$ -токоферола, тогда как аскорбиновая и фенольные кислоты не оказывают эффекта [6]. Во всяком случае, совместное применение пищевой добавки с высокими дозами  $\gamma$ -токоферола в сочетании с  $\alpha$ -токоферолом и другими токоферолами выявило высокую биологическую активность (уменьшение системного окислительного стресса и образования цитокинов в человеческих моноцитах), сопровождающуюся увеличением уровня  $\gamma$ -токоферола в сыворотке крови [15]. К аналогичным выводам пришли другие исследователи, оценивавшие комбинированное применение  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола как способ предупреждения осложненной сердечно-сосудистой патологии [9]. Исследование на более чем 1400 новорожденных и детях с риском развития диабета I типа в США, с контролем фактического потребления пищи на основании опросного метода, позволило установить, что среди различных витаминных факторов большинство соответствует их увеличенному уровню потребления, однако исключение составил  $\gamma$ -токоферол. Кроме того, найдено, что независимо от уровня пищевого потребления, уровни  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротина,  $\beta$ -криптоксантина были значительно ниже, а  $\gamma$ -токоферола – значительно выше у детей, которые проживали в условиях присутствия табачного дыма в окружающей среде [25].

В недавнем исследовании группы финских ученых не подтверждены данные о протекторном действии высоких концентраций  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола в сыворотке кро-

ви против возникновения аутоиммунного поражения в клетках поджелудочной железы у детей [30].

С точки зрения задач настоящей публикации, наиболее важное значение представляет исследование содержания изомеров витамина Е в плазме крови у 1230 женщин в возрасте  $23 \pm 5$  лет при беременности (16 и 28 недель). Установлено, что в раннем сроке беременности концентрация  $\alpha$ -токоферола равнялась  $11,37 \pm 0,07$ ,  $\gamma$ -токоферола  $1,92 \pm 0,02$  с увеличением к 28 неделе беременности до уровней  $13,7 \pm 0,1$  и  $2,11 \pm 0,02$  мкг/мл, соответственно. Оба показателя имели тенденцию к росту с возрастом беременных и не зависели от паритета, индекса массы тела, этнического происхождения. В то же время, отмечен подъем уровня  $\gamma$ -токоферола у курящих. Как показывают результаты этого обстоятельного исследования, концентрация  $\alpha$ -токоферола плазмы положительно коррелировала с массой плода, уменьшением риска родов плодом с пониженным весом. Подтверждена зависимость пренатального приема витамин Е-содержащих мультивитаминных препаратов и диетического потребления витамина Е с уровнем  $\alpha$ -токоферола. В то же время, концентрация  $\gamma$ -токоферола положительно коррелировала с потреблением пищевого жира и отрицательно – с приемом поливитаминных препаратов. Подтверждены данные о том, что прием увеличенных доз  $\alpha$ -токоферола снижает концентрацию  $\gamma$ -токоферола [38].

Таким образом, к настоящему времени можно говорить о возможности сопоставления и обобщения данных по референтным величинам содержания в крови человека наиболее важных (с точки зрения современных представлений) каротиноидов и токоферолов в когортах обследуемых здоровых лиц, получающих контролируемое питание по макро- и микронутриентному составу. Эти величины составляют для  $\alpha$ -каротина 0,08-0,12 мкмоль/л, для  $\beta$ -каротина 0,34-0,62 мкмоль/л, для  $\alpha$ -токоферола 25-34 мкмоль/л и для  $\gamma$ -токоферола 3-4,9 мкмоль/л (см. табл. 1). Полученные данные подтверждают ранее принятое физиологическое соотношение указанных форм каротиноидов и токоферолов в плазме крови здоровых лиц, в частности соотношение  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферола в плазме крови и тканях составляет величину не менее 4-5 с преобладанием  $\alpha$ -токоферола [7]. Особого упоминания заслуживает работа, касающаяся более высокого

**Таблица 1** – Референтные величины содержания в крови здоровых женщин каротиноидов и токоферолов в когортах с контролируемым их потреблением, мкмоль/л

Референтная группа	Кол-во обслед.	Альфа-каротин	Бета-каротин	Альфа-токоферол	Гамма-токоферол	Источник
Здоровые мужчины и женщины в возрасте 45-64 лет	3089	0,12-0,20	0,36-0,54	-	-	[ 23 ]
Здоровые мужчины и женщины в возрасте 27-69 лет	28	0,11 $\pm$ 0,08	0,62 $\pm$ 0,59	34,8 $\pm$ 11,4*	-	[ 36 ]
Женщины в возрасте 75 $\pm$ 4,7 лет	346	0,12 $\pm$ 0,08 (0,09)**	0,5 $\pm$ 0,34 (0,42)**	-	-	[ 35 ]
Беременные женщины 15-44 лет	1148	-	0,48 (0,46-0,50)*	23,3 (22,9-23,7)*	-	[ 21 ]
Роженицы в возрасте 29 $\pm$ 5,5 лет	1138	-	0,60 (0,58-0,62)*	31,6 (31,1-32,1)*	-	[ 21 ]
Беременные женщины (16 нед)	1231	-	-	26,38 $\pm$ 0,16	4,45 $\pm$ 0,04	[ 38 ]
Беременные женщины (28 нед)	1204	-	-	31,7 $\pm$ 0,23	4,89 $\pm$ 0,04	[ 38 ]
Взрослые, дети обоего пола в возрасте 4-93 лет (референтные величины базового метода)	3480	0,08 (0,02-0,22)*	0,34 (0,07-0,88)*	25,7 (13,9-47,0)*	-	[ 29 ]
Здоровые мужчины и женщины в возрасте 19-52 лет	96	0,11 (0,03-0,16)	0,37 (0,04-0,72)	23,08 (11,6-34,8)	2,87 (0,55-3,87)	данные финского партнера собств. данные
Здоровые женщины в возрасте от 17 до 39 лет	111	0,21 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,03	21,58 $\pm$ 0,62	1,76 $\pm$ 0,13	

Примечание: \* - 95% доверительный интервал, \*\* - медиана.

уровня метаболизма  $\gamma$ -токоферола и его метаболитов по сравнению с  $\alpha$ -токоферолом у женщин [31]. Это может свидетельствовать в пользу допущения, что  $\gamma$ -токоферол может быть особо важным в оценке антиоксидантного статуса организма женщины. Полученные нами данные, приведенные в таблице, хорошо совпадают с референтными величинами базового метода [29] и данными финских партнеров в проводимом нами совместном исследовании (см. табл. 1). Вместе с тем обращает на себя внимание факт, что в обследованном нами контингенте женщин детородного возраста имеет место тенденция к увеличению  $\beta$ -каротинемии и  $\alpha$ -каротинемии со снижением соотношения  $\beta$ -каротин/ $\alpha$ -каротин. Напротив, данные содержания токоферолов позволяют говорить об относительно низком их уровне, особенно  $\gamma$ -токоферолемии. Это обуславливает необходимость проведения гигиенической оценки обеспеченности организма женщин репродуктивного возраста вышеуказанными микронутриентами и выявления факторов риска развития их недостаточности.

### Литература

1. Биологически активные добавки в питании человека (оценка качества и безопасности, эффективность, характеристика, применение в профилактической и клинической медицине) / В.А. Тутельян [и др.]: под общ. ред. В.А. Тутельяна. – Томск: Изд-во НТЛ, 1999. – 296 с.
2. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: метод. рекомендации МР 2.3.1.1915-04 / В.А. Тутельян [и др.]. – Москва, 2004. – 36 с.
3. Billson, H. Variation in fruit and vegetable consumption among adults in Britain. An analysis from the dietary and nutritional survey of British adults / H. Billson, J.A. Pryer, R. Nichols // Eur. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 53, № 12. – P. 946-952.
4. Bohles, H. Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants / H. Bohles // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1997. – Vol. 67, № 5. – P. 321-328.
5. Chiku, S. Novel urinary metabolite of d-delta-tocopherol in rats / S. Chiku, K. Hamamura, T. Nakamura // J. Lipid. Res. – 1984. – Vol. 25, № 1. – P. 40-48.
6. Effect of the main dietary antioxidants (carotenoids, gamma-tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on alpha-tocopherol absorption / E. Reboul [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 61, № 10. – P. 1167-1173.
7. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. – Washington, DC: National Academy Press. – 2000.
8. Free radical interaction between vitamin E (alpha-, beta-, gamma- and delta-tocopherol), ascorbate and flavonoids / Y. Kadoma [et al.] // In Vivo. – 2006. – Vol. 20, № 6B. – P. 823-827.
9. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome / S. Devaraj [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 15, № 44(6). – P. 1203-1208.
10. Gibson, R.S. Assessment of vitamin C status. Principles of Nutritional Assessment / R.S. Gibson. – New York: Oxford University Press, 1990. – P. 413-424.
11. Haga, P. Plasma tocopherol levels and vitamin E/beta-lipoprotein relationships during pregnancy and in cord blood / P. Haga, J. Ek, S. Kran // Am. J. Clin. Nutr. – 1982. – Vol. 36, № 6. – P. 1200-1204.
12. Haskell, M.J. Maternal vitamin A nutrition and the vitamin A content of human milk / M.J. Haskell, K.H. Brown // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 1999. – Vol. 4, № 3. – P. 243-257.
13. High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects / R. Freese [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 950-960.
14. Influence of caesarean delivery and maternal factors on fat-soluble vitamins in blood from cord and neonates / M.J. Gonzalez-Corbella [et al.] // Early Hum. Dev. – 1998. – Vol. 53. – P. 121-134.
15. In vivo gamma-tocopherol supplementation decreases systemic oxidative stress and cytokine responses of human monocytes in normal and asthmatic subjects / J. Wiser [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45, № 1. – P. 40-49.
16. Kennedy, E. Dietary Reference Intakes: development and uses for assessment of micronutrient status of women – a global perspective / E. Kennedy, L. Meyers // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 81. – P. 1194-1197.
17. Krumdieck, C.L. Folic Acid / C.L. Krumdieck // Present knowledge in nutrition, 6<sup>th</sup> ed. / M.L. Brown (ed.). – Washington: ILSI, 1990. – P. 179-189.
18. Leonard, P.J. Levels of vitamin E in the plasma of newborn infants and of the mothers / P.J. Leonard, E. Doyle, W. Harrington // Am. J. Clin. Nutr. – 1972. – Vol. 25, № 5. – P. 480-484.
19. Mason, M. Plasma ascorbic acid levels in pregnancy / M. Mason, J.M. Rivers // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1971. – Vol. 15, № 109(6). – P. 960-961.
20. Maternal and neonatal plasma antioxidant levels in normal pregnancy, and the relationship with fatty acid unsaturation / G.S. Oostenbrug [et al.] // Br. J. Nutr. – 1998. – Vol. 80, № 1. – P. 67-73.
21. Maternal intake of antioxidant vitamins in pregnancy in relation to maternal and fetal plasma levels at delivery / A.R. Scaife [et al.] // Br. J. Nutr. – 2006. – Vol. 95, № 4. – P. 771-778.
22. Parker, R.S. A recent brief critical review on how an increased intake of alpha-tocopherol can suppress the bioavailability of gamma-tocopherol / R.S. Parker // Nutr. Rev. – 2007. – Vol. 65, № 3. – P. 139.
23. Plasma carotenoids as biomarkers of intake of fruits and vegetables: individual-level correlations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) / W.K. Al-Delaimy [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 59. – P. 1387-1396.
24. Plasma concentrations of carotenoids and antioxidant vitamins in Scottish males: influences of smoking / M.A. Ross [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 49, № 11. – P. 861-865.
25. Plasma micronutrients are associated with dietary intake and environmental tobacco smoke exposure in a paediatric population / H. Brady [et al.] // Public Health Nutr. – 2007. – Vol. 10, № 7. – P. 712-718.
26. Plasma vitamin A, E, and beta-carotene levels in adult postpartum Algerian women / B. Lachili [et al.] // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1999. – Vol. 69, № 4. – P. 239-242.
27. Plasma vitamins A and E and red blood cell fatty acid profile in newborns and their mothers / H.W. Chen [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 1996. – Vol. 50, № 8. – P. 556-559.
28. Relationship between smoking, dietary intakes and plasma levels of vitamin E and beta-carotene in matched maternal-cord pairs / M. Kiely [et al.] // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1999. – Vol. 69, № 4. – P. 262-267.
29. Retinol, alpha-tocopherol, lutein/zeaxanthin, beta-cryptoxanthin, lycopene, alpha-carotene, trans-beta-carotene, and four retinyl esters in serum determined simultaneously by reversed-phase HPLC with multiwavelength detection / A.L. Sowell [et al.] // Clin. Chem. – 1994. – Vol. 40, № 3. – P. 411-416.
30. Serum alpha- and gamma-tocopherol concentrations and risk of advanced beta cell autoimmunity in children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes mellitus / L. Uusitalo [et al.] // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 773-780.
31. Studies in humans using deuterium-labeled-  $\alpha$ - and  $\gamma$ -tocopherols demonstrate faster plasma  $\gamma$ -tocopherol disappearance and greater  $\gamma$ -metabolite production / S.W. Leonard [et al.] // Free Radical. Biol. Med. – 2005. – Vol. 38. – P. 857-866.
32. The effect of labor on maternal and fetal vitamins C and E / J.R. Woods [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 187, № 5. – P. 1179-1183.
33. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research / R. Brigelius-Flohe [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 4. – P. 703-716.
34. Traber, M.G. Vitamin E regulatory mechanisms / M.G. Traber // Annu. Rev. Nutr. – 2007. – Vol. 27. – P. 347-362.
35. Tucker, K.L. Carotenoid intakes, assessed by dietary questionnaire, are associated with plasma carotenoid concentrations in an elderly population / K.L. Tucker // J. Nutr. – 1999. – Vol. 129. – P. 438-445.
36. Validation of a food-frequency questionnaire assessment of carotenoid and vitamin E intake using weighed food records and plasma biomarkers: The method of triads model / S.A. McNaughton [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 59. – P. 211-218.
37. Vitamin A, folate, and iron concentrations in cord and maternal blood of intra-uterine growth retarded and appropriate birth weight babies / P.H. Rondo [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 1995. – Vol. 49, № 6. – P. 391-399.
38. Vitamin E: maternal concentrations are associated with fetal growth / T. Scholl [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84. – P. 1442-1448.
39. Wondmikun, Y. Lipid-soluble antioxidants status and some of its socio-economic determinants among pregnant Ethiopians at the third trimester / Y. Wondmikun // Public Health Nutr. – 2004. – Vol. 8. – P. 582-587.