

41. Leipzig RM, Cumming RC, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis. Part II. Cardiac and analgetic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 40–50.
42. Butt DA, Mamdani M, Austin PC et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int* 2013.
43. Скрипникова ИА., Собченко КЕ., Косматова ОВ. и др. Влияние сердечно-сосудистых препаратов на кость и возможность их использования для профилактики остеопороза. *Рациональная фармакотерапия*. 2012; 8 (4): 587–94.
44. Собченко КЕ., Скрипникова ИА., Новиков ВЕ. и др. Изучение ассоциации антигипертензивной и липидснижающей терапии с костной массой в зависимости от факторов риска остеопороза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 5: 49–55.
45. Tinetti ME, Han L, Lee DSH et al. Antihypertensive medications and serious injuries in a national representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (4): 588–95.
46. Фролова Е.В., Корытнина Е.М. Комплексная оценка состояния здоровья пожилого человека. *Методические указания*. СПб., 2013.
47. Fried LP et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol Med Sci* 2004; 59 (3): 255–63.
48. Ferrucci L et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 625–34.
49. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 119–26.
50. Berg KO, Wood-Dauphinese SL, Williams JL et al. Measuring Balance in the elderly: Validation of instrument. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85 (7): 1128–35.
51. Oliver D, Connelly JB, Victor CR et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2007; 334: 82.
52. Lord SR, Sherrington C, Menz HB. Falls in older people: risk factors and strategies for prevention. *Cambridge University Press*, 2000.
53. Close J et al. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 93–7.
54. Campbell AJ et al. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 775–83.
55. Jackson C, Gaugris S, Sen SS et al. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100: 185–92.
56. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1307–14.
57. Tinetti ME, Baker DL, McAvay G et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331 (13): 821–7.
58. Haumschild MJ, Karfonta TL, Haumschild MS et al. Clinical and economic outcomes of fall-focused pharmaceutical intervention program. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1029–32.
59. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Psychotropic medication withdrawal and home-based exercise program to prevent falls: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 850–3.
60. Alsop K, MacMahon M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J* 2001; 77: 403–5.
61. Lindenbaum L, Rosenberg IH, Wilson PWF et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2–11.
62. Dhese JK, Montz C, Close JCT et al. A rationale for vitamin D prescription in a falls clinic population. *Age Ageing* 2002; 31: 267–71.
63. Lang T, Streeper T, Cawthon P et al. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *J Osteoporos Int* 2009; epub ahead of printing.
64. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004; 33: 548–55.
65. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal man. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2839–53.
66. Jackson C, Gaugris S, Sen SS et al. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100: 185–92.
67. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcific Tissue Int* 2008; epub ahead of print.
68. Dukas L, Schacht E, Mazon Z et al. Treatment with alfalcaldol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 198–203.

Гормональная контрацепция и микронутриенты: задача, требующая решения

И.В.Кузнецова¹, Д.И.Бурчаков²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Гормональная контрацепция – эффективный метод предохранения от нежеланной беременности, обладающий к тому же разнообразными лечебными и профилактическими эффектами. Однако известна и другая сторона действия контрацептивных гормонов, часто внушающая опасения и вынуждающая женщин отказываться от ее приема, а врачей – от рекомендаций ее применения. Можно ли предотвратить осложнения и побочные реакции от приема контрацептивов? Бесспорно, в первую очередь следует помнить о критериях приемлемости методов контрацепции, но даже при соблюдении всех правил применения метода гарантировать отсутствие нежелательных реакций невозможно. Понимание механизмов возникновения этих побочных эффектов базируется на изучении особенностей включения экзогенных гормонов в метаболические процессы, происходящие в организме, в том числе события, происходящие на уровне тканей. Нормальная жизнедеятельность клеток напрямую зависит от функционирования биохимических цепочек,

в которые включены витамины и микроэлементы. Применение гормонов может создать прецедент дефицита этих важных субстанций и привести к тканевому окислительному стрессу. В настоящем обзоре рассматриваются вероятные тканевые последствия применения гормональных контрацептивов и возможные пути преодоления негативных эффектов дефицита микронутриентов.

Планирование семьи

Планирование семьи – это не просто способ отложить беременность. Контрацепция всегда имела большое значение в жизни общества, недаром первые способы предотвращения беременности описаны еще в египетских и финикийских папирусах. Эффективная контрацепция с точки зрения государства – инструмент управления рождаемостью и численностью населения, с позиций медицины – способ улучшения здоровья граждан, для семьи – возможность строить свою жизнь без ущерба для каждого ее члена. Удобные и

безопасные методы контрацепции появились только в конце XX в., однако и они несовершенны.

Из всех методов предохранения от беременности гормональная контрацепция – самая молодая и самая эффективная. Сегодня оральные контрацептивы (ОК) стоят в ряду наиболее назначаемых лекарственных средств в мире [1]. Современная гормональная контрацепция развивалась по пути повышения эффективности и улучшения переносимости [2], и сейчас она признается достаточно безопасной, однако по мере снижения актуальности ярких побочных эффектов становятся очевидными ранее скрытые опасности приема контрацептивов, и в первую очередь – дефицит витаминов [3, 4]. В 1980-х и 1990-х годах появилось несколько классических исследований, в которых было доказано, что ОК приводит к потерям витаминов и минералов. Самыми уязвимыми оказались витамины В₂, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, витамин С, магний, цинк и селен. Но вслед за этим появился еще один вопрос, который неизбежно встает перед исследователями: насколько важны в клинической практике витаминно-дефицитные состояния, которые провоцирует прием ОК? Иными словами, стоит ли обращать внимание на эти биохимические нюансы?

Предположить вовлеченность витаминного дефицита в развитие побочных эффектов контрацепции нетрудно. Например, межменструальные кровотечения и кровомазанье в спонтанных циклах и при использовании контрацепции могут быть обусловлены недостатком витаминов А, группы В, С, Е и цинка [5]. Известно, что витамины С и Е определяют чувствительность тканей к половым гормонам [6], следовательно, их гиповитаминоз может ухудшить общее состояние тканевой репродуктивной системы, особенно при дополнительном дефиците витамина А, необходимого для регенерации слизистых оболочек и защиты от их повреждения. Дефицит цинка способен привести к дисрегуляции секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликуло-стимулирующего гормонов (ФСГ), а недостаточность пиридоксина и фолиевой кислоты – к нарушению тканевых эффектов стероидных гормонов.

Прибавка в массе тела во время приема контрацептивных таблеток главным образом объясняется неправильным режимом питания и физической активности [7]. В питании современных женщин, отдающих предпочтение рафинированным продуктам, исходно заложен дефицит многих витаминов и микроэлементов, а на фоне приема ОК он усугубляется и приводит к набору массы тела. Ключевыми факторами могут быть дефицит магния, участвующего в обмене глюкозы, цинка, выступающего в роли кофактора инсулина (при нехватке цинка глюкоза, усвоенная с пищей, менее адекватно распределяется в организме, создавая предпосылки для предиабета), и пиридоксина, который благодаря влиянию на стероидные гормоны участвует в жировом обмене.

Контрацептивы в 3–5% случаев вызывают небольшое повышение артериального давления или приводят к ухудшению течения существующей гипертонической болезни. Одной из причин такой реакции может быть дефицит магния, микроэлемента, который тесно связан с регуляцией артериального давления [8]. Дефицит магния – один из самых распространенных в популяции микронутриентных дефицитов, и его усугубление на фоне приема ОК может привести к неблагоприятным последствиям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Прием гормональных контрацептивов часто сопровождается чувством напряжения или болезненного нагрубания молочных желез (мастодиния, масталгия). Эти отклонения могут быть частично обусловлены дефицитом пиридоксина. У некоторых женщин на фоне приема ОК появляются пигментные пятна, особенно

на открытых частях тела, подвергающихся воздействию солнечного света. Этот побочный эффект, как и выпадение волос, может быть связан с дефицитом биотина и селена.

Но какие именно витаминные дефициты особенно вероятны и нежелательны при использовании гормональной контрацепции? Чтобы дать ответ на этот вопрос, надо ближе познакомиться с витаминами.

Фармакологические свойства и особенности витаминов и микроэлементов

Витамин А

Витамин А представляет собой небольшую группу веществ, обладающих общим строением и происхождением (ретинол, дегидроретинол, ретиналь, ретиноевая кислота). В ходе эволюции организм млекопитающих закрепил семейство витамина А в роли физиологических адапторов. Транспортной формой семейства является ретинол, который различные ткани преобразуют в соответствии со своими потребностями. Так, в сетчатке ретиналь стабилизирует зрительный белок опсин, одновременно способствуя увлажнению глаз, что предохраняет сетчатку от травм [9].

На уровне генома клетки витамин А обеспечивает непрерывную регенерацию слизистых оболочек и повреждений кожи, в том числе от солнечных ожогов. Регенеративный потенциал витамина А важен для обеспечения фолликулогенеза и нормальных циклических процессов в эндометрии. Являясь мощным ростовым фактором, витамин А вносит значительный вклад в эмбриональное развитие, регулируя позвоночный морфогенез, органогенез (в частности, морфогенез сердца), тканевой гомеостаз [10, 11] через воздействие на дифференциацию и апоптоз клеток [12].

Основные депо витамина А находятся в печени, где для этого существуют специализированные клеточные популяции. Ретиноиды необходимы и для поддержания функций самой печени, где происходит ретиноид-зависимые процессы регенерации и регуляции апоптоза гепатоцитов. Всасывание витамина А зависит от поступающей дозы: при ее увеличении с 4000 до 100 000 МЕ относительное количество всасываемого витамина снижается со 100 до 10%, что направлено на предохранение от А-витаминной интоксикации [13]. Гиповитаминоз А возникает в результате алиментарного дефицита, особенно во время бедного каротиноидами зимне-весеннего периода или ограничения потребления жиров. При заболеваниях гепатобилиарной системы, кишечника, мальабсорбции нарушается поступление и депонирование витамина А. В генезе гиповитаминоза А участвует дефицит витамина Е, призванного препятствовать окислительной дегградации витамина А, и цинка, способствующего превращению витамина А в его активную форму.

Ключевой симптом гиповитаминоза – резкое ухудшение остроты зрения в сумеречной среде. Характерное снижение эластических свойств эпидермиса, себорея, себорейный дерматит, акне [14]. Слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отвечают на дефицит витамина А острыми и хроническими воспалительными заболеваниями и повышением риска рака. Гиповитаминоз А повышает риск формирования патологии шейки матки и эндометрия, эндометриоза (при эндометриозе нарушается экспрессия генов, характерных для дефицита витамина А), доброкачественных заболеваний и рака молочных желез.

В гинекологической практике обеспечение витамина А требуется женщинам, страдающим от проблем с кожей, предъявляющим жалобы на болезненные менструации, имеющим патологию эндометрия. Витамин А должны получать курящие женщины, а также пациентки групп риска рака репродуктивных органов. Дотация

витамина А принесет пользу пациенткам, имеющим проблемы со зрением, женщинам, проживающим в жарком климате, получающим чрезмерную инсоляцию [15].

Витамин Е

Название «токоферол» объединяет несколько ненасыщенных спиртов, из которых наиболее активным является α -токоферол. В клетках животных α -токоферол присутствует в составе всех биологических мембран, где обеспечивает химическую стойкость фосфолипидов перед свободнорадикальным окислением. Витамин Е имеет высокое сродство к липидным пероксидам и является одним из важнейших защитных агентов антиоксидантной системы – комплекса веществ, призванных улавливать и нейтрализовывать непрерывно образующиеся свободные радикалы. В серии классических экспериментов было показано критическое значение α -токоферола для поддержания здоровья репродуктивной системы и адекватной функции фетоплацентарной системы в ходе беременности. В клинических исследованиях доказана связь гиповитаминоза Е с повышенной частотой преэклампсии и гестационного диабета [16].

Витамин Е всасывается в тощей кишке; в качестве его депо выступает жировая клетчатка. Благодаря своим антиоксидантным свойствам витамин Е проявляет синергизм в отношении других витаминов. В свою очередь, регенерация самого α -токоферола происходит при участии витамина С (в цитоплазме), и в присутствии последнего наблюдается усиление антиканцерогенного действия витамина Е.

Дефицит витамина Е обычно возникает на фоне дефицита других антиоксидантов, в частности витамина С. Проявления этого состояния многообразны [17]: страдает репродуктивная функция, поражается сердце, возникают жировая дистрофия печени и дистрофия скелетной мускулатуры, в том числе диафрагмы.

Индивидуальную потребность в токофероле сложно рассчитать, потому что она зависит от количества жирных кислот в пище [18]. Задачи токоферола – укрепить антиоксидантную систему и защитить систему крови от гиперкоагуляции, что особенно важно при использовании гормональной контрацепции. Его применение целесообразно в период высокой умственной и физической нагрузки, при хронических заболеваниях, способствующих развитию окислительного стресса (особенно сахарный диабет и дислипидемии). В гинекологии витамин Е широко применяется при заболеваниях репродуктивной сферы, бесплодии, нарушениях менструального цикла.

Витамин В₁

Среди витаминов группы В первым был открыт витамин В₁, который объединяет под общим названием несколько родственных молекул – тиаминов. Тиамины – короткоживущие молекулы, стабилизирующие пируватдегидрогеназу – «фермент-привратник» цикла Кребса. В связи с этим постоянное потребление витамина В₁ является необходимым условием выживания любой животной клетки [19].

Дефицит витамина В₁ ведет к накоплению молочной и пировиноградной кислот из-за дестабилизации цикла Кребса с опасными последствиями в виде энергетического голодания и метаболического ацидоза. Кроме этого, витамин В₁ участвует в синтезе ацетилхолина, а также регуляции трансмембранного переноса ионов Na⁺, что делает его важным агентом в работе нервной системы. Показано влияние тиамина на высшую нервную деятельность, способность к обучению и когнитивные функции в целом.

Витамин В₁ поддерживает ключевой гепатопротекторный механизм – восстановление окисленного глю-

татиона, необходимого для обезвреживания токсических метаболитов на стадии конъюгации. Потребность в витамине В₁ повышается во время острых заболеваний (включая период реконвалесценции), при физических нагрузках, в период беременности и кормления, а также у пациентов с гипертиреозом [20].

Крайнее проявление дефицита В₁ – болезнь бери-бери: нарушение углеводного обмена с накоплением молочной и пировиноградной кислот. При этом наблюдаются обширные полиневриты вплоть до парезов и параличей, кардиомиопатия, дисфункция ЖКТ. Менее выраженный и постепенно прогрессирующий дефицит В₁ выражается в психоневрологических (раздражительность, эмоциональная лабильность, депрессия, снижение памяти), желудочно-кишечных (потеря аппетита, тошнота, запоры, гепатомегалия) и сердечно-сосудистых жалобах (утомляемость, одышка при нагрузке, артериальная гипотония, тахикардия) [17].

Минимальная потребность в тиамине составляет примерно 0,5 мг на 1000 ккал энергетических затрат. В современных условиях большее значение имеют его метаболические, нежели чисто энергетические функции, поэтому дотируемая доза может увеличиваться [21]. Тиамин – водорастворимый витамин, и его избыток легко выводится из организма. Верхний порог приема не установлен, а токсический эффект может возникнуть только при внутривенном введении больших доз витамина. Применение тиамина целесообразно для женщин, переживающих период выраженной эмоциональной и психологической нагрузки, активно занимающихся спортом или имеющих физические нагрузки на работе. Назначение тиамина показано при возникновении симптомов усталости, вялости, астении и снижения аппетита, нарушениях со стороны ЖКТ в силу снижения всасывания тиамина, на фоне терапии диуретиками в силу ускорения почечного клиренса. При использовании ОК происходит снижение уровня всех витаминов группы В [22], поэтому дотация тиамина в составе комплексных препаратов оправдана.

Витамин В₂

Рибофлавин, витамин В₂, объединяет под собой свободный рибофлавин, флавиномононуклеотид и флавинадениндинуклеотид. В организме человека эти вещества являются кофакторами более 60 ключевых ферментов метаболизма, управляющих такими фундаментальными явлениями, как цепь переноса электронов (основная система клеточного дыхания) и β -окисление жирных кислот [23]. Дополнительную ценность флавином придает то, что они выступают функциональными партнерами ряда других витаминов. Совместно с витамином А они обеспечивают адаптацию сетчатки к зонам с низкой освещенностью, а также защиту покровных тканей. Важность рибофлавина для регенераторных процессов эпидермиса показана в экспериментах на животных моделях, где депривация В₂ приводила к удлинению периода заживления покровных ран на 5 сут в сравнении с контрольной группой.

Рибофлавин поступает в организм с продуктами питания, в которых он распределен очень неравномерно. Больше всего его в дрожжах, а в одной порции печени содержится несколько суточных доз. При этом рибофлавин очень мало во фруктах и овощах. Традиционно считается, что рибофлавин много в молоке («лактофлавин»), однако при обработке молока теряется до 20% витамина [24]. Наконец, рибофлавин очень чувствителен к свету.

Не только в России, но и в западных странах значительная часть населения получает с питанием только 3/4 необходимого витамина В₂. Потребность в рибофлавине, как и во всех витаминах группы В, увеличивается на фоне приема ОК. Дефицит рибофлавина и его

«родственников» приводит к снижению массы тела, слабости, нарушению сумеречного зрения и конъюнктивиту. При прогрессировании возникают многообразные кожные симптомы, связанные с нарушением регенерации, а в более тяжелых случаях – энтеропатии и энцефалопатии.

Применение рибофлавина целесообразно у женщин, соблюдающих любую форму диеты, подверженных психоэмоциональным нагрузкам, нуждающимся в восполнении дефицита витамина А. Применение витамина В₂ у пациенток с мигренью достоверно уменьшает частоту и интенсивность приступов, как и потребность в приеме лекарств [25]. Поскольку головная боль, в том числе мигрень без ауры, является одним из побочных эффектов приема ОК, дотация рибофлавина может предотвратить это нежелательное явление.

Витамин В₆

Активностью витамина В₆ обладает группа соединений, производных пиридина (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин), объединяемых общим названием «пиридоксин» [26] и включенных более чем в 100 ферментных реакций организма [27, 28]. Витамин В₆ – партнер ключевых ферментов аминокислотного метаболизма и энергообеспечения мышечных сокращений (кофермент гликогенфосфорилазы). Кроме того, витамин В₆ поддерживает информационную интеграцию тканей, участвуя в обмене медиаторов, включая γ-аминомасляную кислоту, катехоламины, серотонин, простагландины и гистамин. Физиологическая функция витамина В₆ состоит в подавлении сигнальных путей провоспалительной фракции перечисленных медиаторов, что отражается падением острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и гомоцистеина) [29].

Гены, регулирующие перечисленные процессы, находятся под контролем эстрогенов, и дефицит пиридоксина сдвигает сигнальные пути в провоспалительную фазу. Для пациенток, получающих эстрогены, также существенно, что пиридоксин контролирует агрегацию тромбоцитов в ответ на классические стимуляторы (аденозиндифосфат и тромбин), тем самым предотвращая избыточное тромбообразование [30]. Кроме того, витамин В₆ обладает противоопухолевым действием и модулирует эффекты стероидных гормонов на ядерном уровне, выступая важным защитным фактором от эстрогензависимой избыточной пролиферации. При сравнении трех групп женщин в группе с наибольшим уровнем потребления витамина В₆ риск развития рака молочной железы оказался на 36% ниже [31]. Также известно, что присутствие витамина В₆ в эритроцитах необходимо для поддержания оксигенации крови: пиридоксаль повышает сродство гемоглобина к кислороду. Серия метаанализов показывает, что прием пиридоксина облегчает течение предменструального синдрома, включая отечность, масталгию и гипотимию.

Потребность в пиридоксине повышается при приеме антидепрессантов, а также у лиц, употребляющих алкоголь, курильщиков, при избытке в рационе триптофана, метионина, цистеина, у пациентов с кишечными инфекциями. Профилактика гиповитаминоза В₆ актуальна для всех женщин, получающих гормональную контрацепцию, поскольку половые стероиды негативно влияют на уровень витамина, снижая усвоение В₆ из пищи, ускоряя катаболизм активных форм витамина, нарушая фосфорилирование витаминов В₆, усиливая деградацию пиридоксальфосфата, уровень которого снижается в отсутствие дотаций витаминов на 75% [32]. Витамин В₆ – это самое уязвимое звено метаболизма на фоне приема ОК.

Дефицит витамина В₆ проявляется гипотимией, раздражительностью, повышением уровня тревожности,

инсомнией [17]. Характерны фациальный дерматит, себорея, глоссит, хейлоз с вертикальными трещинами губ, стоматит. Встречаются тошнота и рвота, полиневриты верхних и нижних конечностей, вторичный иммунодефицит ввиду снижения популяции Т-лимфоцитов. Вхождение в беременность в состоянии дефицита создает благоприятную почву для развития сосудистых осложнений, нарушений углеводного обмена и развития нервной системы у детей [33].

Назначение пиридоксина показано всем женщинам, получающим гормональную контрацепцию, целесообразно у женщин с тревожностью и нарушениями сна на фоне стресса, при наличии кожных проблем, подозрении на дефицит других витаминов. Женщины с наследственным отягощением по ожирению и сахарному диабету нуждаются в витамине В₆ как заблаговременной профилактике гестационного диабета [29]. Лечебные свойства витамина В₆ используются у больных с предменструальным синдромом.

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота (витамин В₉, В₁₁) – это вещество, необходимое для самых важных функций жизни, а именно репликации, репарации и эпигенетической регуляции (метилирования) ДНК. В печени человека фолиевая кислота метаболизируется до тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся кофактором ферментных систем, осуществляющих перенос углеводородных радикалов, биосинтез пуриновых и пиримидиновых оснований.

У взрослого организма дефицит фолиевой кислоты наносит наиболее очевидный ущерб быстро обновляющимся клеточным популяциям, в первую очередь тканям костного мозга [17]. Классическое следствие гиповитаминоза В₉ – мегалобластная анемия – показывает значение фолиевой кислоты для нормального клеточного цикла. По тем же причинам (пролиферация костного мозга) фолиевая кислота необходима для репродукции иммунной системы, способствуя развитию лейкоцитарного ростка. Особое значение фолаты имеют для профилактики осложнений беременности и пороков внутриутробного развития, среди которых дефекты нервной трубки, пороки сердца и мочеполового тракта [34]. Предотвращение этих осложнений требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации витамина В₉ во время беременности.

В настоящее время фолиевая кислота активно применяется в составе витаминных комплексов для беременных и даже ОК. При этом используются 2 вида витамина. Синтетическая фолиевая кислота (в аннотациях обозначается как фолиевая кислота) – проверенный способ дотации фолатов. Попадая в организм, фолиевая кислота подвергается серии ферментных реакций, в результате которых образуются как депо-формы, так и активные формы. Все основные исследования эффективности и безопасности фолиевой кислоты были проведены именно на синтетической фолиевой кислоте. Токсические эффекты фолиевой кислоты не описаны, но при ее фармакологическом избытке проявляется блокировка действия эндогенных фолатов, что влечет за собой множественные и не до конца оцененные клеточные и метаболические последствия [35]. В конце 1990-х годов была запатентована еще одна форма витамина В₉. Это левомефолат (левовращающий изомер, L-метилфолат), который в аннотациях обычно обозначается как кальция левомефолат. Левомефолат не нуждается в ферментных преобразованиях, и преимущество его состоит в высокой биодоступности и возможности компенсации дефицита фолата у женщин, имеющих полиморфизмы гена *MTHFR*, который кодирует ферменты, активирующие фолиевую кислоту [36]. Представления об эффективности и

безопасности левомефолата опираются на данные по фолиевой кислоте, что методически не вполне корректно. До получения дополнительных сведений применение левомефолата в составе витаминных комплексов и контрацептивов более обосновано у женщин с дефектами системы ферментов *MTHFR*.

Современная культура приготовления пищи, опирающаяся на термическую обработку, ведет к разрушению 90% фолиевой кислоты, содержащейся в пищевых продуктах. Дефицит фолатов усугубляется употреблением гормональных контрацептивов [4], гепатотоксичных антибиотиков, алкоголя. Признаками дефицита фолиевой кислоты и показаниями к ее назначению являются субклинические нарушения углеводного и жирового обмена, нарушения эритропоэза, усталость и дезадаптация – неспособность переносить физические и умственные нагрузки. Фолиевая кислота – обязательный элемент прегравидарной подготовки и профилактики дефектов развития плода.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ объединяет несколько корриноидов – органических веществ, формирующих хелатный комплекс с кобальтом; в естественной среде встречается 5'-аденозилкобаламин и метилкобаламин [37]. Витамин В₁₂ играет разрешающую роль в допуске субстратов в цикл Кребса – фундамент энергетического обмена. Кроме того, витамин В₁₂ обеспечивает регенерацию тетрагидрофолата путем реакций трансметилирования и является незаменимым физиологическим партнером фолиевой кислоты, регулирующей воспроизведение и репарацию генома. В результате дефицит витамина В₁₂ ведет к полному комплексу симптомов фолатного гиповитаминоза – мегалобластной анемии, усугубленной неврологической (полинейропатия) и психической (бред, галлюцинаторный синдром и др.) патологией [17]. Самым грубым и не соответствующим тяжести анемии осложнением гиповитаминоза В₁₂ является фуникулярный миелоз – дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга с расстройством глубокой чувствительности, заднестолбовой атаксией и спастическими парезами конечностей. От обеспеченности цианокобаламином зависит широкий спектр эмоциональных и познавательных способностей. Витамин В₁₂ актуален и при нарушениях сна, так как способствует купированию бессонницы и адаптации к смене режима сна и бодрствования.

Потребность в витамине В₁₂ повышена у нескольких категорий лиц, среди которых женщины, использующие гормональную контрацепцию. Ряд исследований показал сниженное значение витамина В₁₂ у женщин, принимающих ОК, по сравнению с теми, кто не использует гормональную контрацепцию [38]. Еще больший отрицательный эффект на уровень витамина оказывает чисто прогестагенная контрацепция медроксипрогестерона ацетатом, как было продемонстрировано в сравнительных исследованиях [4]. Дотация витамина В₁₂ целесообразна в группах женщин, испытывающих высокие физические и эмоциональные нагрузки, придерживающихся вегетарианского образа питания, а также имеющих повышенную потребность в фолиевой кислоте, поскольку два эти вещества эффективны только в тандеме. Следует рекомендовать витамин В₁₂ женщинам, получающим препараты калия или калийсберегающие диуретики, потому что калий препятствует всасыванию цианокобаламина, а также женщинам, получающим нейролептики, которые способствуют ускорению клиренса метионина.

Биотин

В 1940 г. был описан биотин – молекула, содержащая три асимметричных атома углерода и способная принимать форму восьми стереоизомеров. Биологической

активностью из них обладает только D-биотин, он же – единственный стереоизомер, который встречается в природе. Биотин содержится почти во всех продуктах животного и растительного происхождения, наиболее богаты им печень, почки, молоко, желток яйца [39]. Суточная потребность в биотине у человека составляет 10–300 мкг, и в обычных условиях человек получает достаточное количество биотина в результате бактериального синтеза в кишечнике.

Биотин – кофермент карбоксилаз, среди которых особенно важна пируваткарбоксилаза – ключевой фермент синтеза глюкозы в митохондриях, обеспечивающая также транспорт жирных кислот для липогенеза. При недостаточном поступлении биотина с пищей его начинают синтезировать бактерии кишечника, поэтому выраженный дефицит биотина возможен на фоне приема антибиотиков и при других состояниях, связанных с гибелью бактерий. Умеренный дефицит биотина возникает за счет его плохого усвоения на фоне употребления алкоголя или при избытке в пище термически обработанных жиров.

При дефиците биотина у человека развиваются явления специфического дерматита, характеризующегося покраснением и шелушением кожи, а также обильной секрецией сальных желез (себорея) [17]. Также возможно выпадение волос, поражение ногтей, боли в мышцах, усталость, сонливость и депрессия. Симптомы избытка биотина не описаны.

Биотин полезен девушкам и молодым женщинам на фоне становления менструального цикла для избавления от избыточной потливости и профилактики выпадения волос, женщинам с избыточной массой тела, пациентам, получающим терапию по поводу кандидозного вульвовагинита. В любом возрасте биотин улучшает состояние волос и ногтей, их рост, снижает их ломкость и хрупкость. Биотин рекомендуется кормящим матерям, дети которых имеют проблемы с кожей (дерматит) в силу дефицита биотина в молоке, особенно при подкорме смесями, не содержащими биотин.

Витамин С

Витамин С используется во многих областях медицины в профилактических и лечебных целях [40]. Желание дотировать витамин С понятно: человеческий организм лишен ферментной системы, позволяющей другим животным синтезировать его. Кроме того, витамин С практически не депонируется, поэтому его стабильное потребление с пищей является условием выживания.

Витамин С – жизненно важный фактор стрессовой адаптации. Эволюционно сформировано несколько звеньев, обслуживаемых аскорбиновой кислотой. К ним относятся секреция кортиколиберина, который стимулирует выработку адренокортикотропного гормона и кортизола, секреция тиролиберина, регулирующего секрецию тиреотропного гормона и функцию щитовидной железы. Витамин С регулирует системные адаптивные механизмы, включая свертывающую систему крови, ангиогенез и проницаемость капилляров, синтез и созревание матрикса соединительной ткани [41]. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо, а также связывать и выводить токсичные металлы – медь, свинец и ртуть, оказывает протективное действие по отношению к другим витаминам (в присутствии адекватного количества витамина С значительно увеличивается химическая стабильность витаминов В₁, В₂, А, Е и фолата). Витамин С поддерживает антиоксидантную систему (с сопутствующим антиканцерогенным действием). Существуют данные, показывающие профилактическую роль витамина С в отношении рака толстой кишки, пищевода, мочевого пузыря и эндометрия. Совместно с кальцием витамин С участвует в секреции ЛГ и ФСГ, ре-

гулируя в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал. Вместе с витамином Е аскорбиновая кислота защищает яйцники от токсического воздействия и окислительного стресса [42]. Нормальное обеспечение репродуктивной системы витамином С необходимо для восстановления овуляции после завершения курса оральной контрацепции.

Суточная потребность человека в витамине С колеблется в зависимости от ряда причин: возраст, пол, выполняемая работа, гестация и лактация, климатические условия, образ жизни. Тяжелая форма дефицита витамина С – цинга. Умеренный дефицит витамина С проявляется склонностью к анемии, замедлением заживления ран, воспалением десен, увеличением массы тела и ослаблением эмали зубов. Дефицит витамина С может способствовать развитию эклампсии и гестоза.

Применение аскорбиновой кислоты целесообразно у женщин с компрометированным антиоксидантным статусом, в особенности при метаболических заболеваниях, при сниженном иммунитете, для профилактики последствий окислительного стресса на фоне приема оральной контрацепции [42].

β-Каротин

Семейство каротиноидов представлено β-каротином – предшественником 50% витамина А в организме. Каротиноиды – вещества растительного происхождения, они липофильны и имеют цвет. β-Каротин – оранжево-красный, его особенно много в моркови и яичном желтке.

Долгое время считалось, что β-каротин – это просто провитамин, но сейчас известно, что он эффективно улавливает и нейтрализует опасную форму свободных радикалов – синглетный кислород, образующийся в коже при облучении ультрафиолетом. При этом регенерация молекулы β-каротина происходит с выделением тепла, без участия других антиоксидантных факторов или угрозы продолжения цепной реакции окисления. Кроме нейтрализации синглетного кислорода β-каротин способен прерывать реакции перекисного окисления липидов, приостанавливать возрастную дегенерацию желтого пятна, снижать риск развития рака молочной железы.

У пациентов, получающих препараты, блокирующие поступление холестерина (орлистат и секвестранты желчных кислот), прием β-каротина необходимо назначать отдельно, так как он требует липидной фазы для адекватного всасывания. Ингибиторы протонной помпы также снижают биодоступность β-каротина. Сочетание с алкоголем препятствует работе ферментной системы, преобразующей β-каротин в ретинол, и потенцирует развитие гепатотоксического эффекта.

β-Каротин хранится в печени и жировой ткани. При необходимости он конвертируется в витамин А, активные метаболиты которого регулируют взаимодействие генов, принимающих участие в процессах роста и дифференцировки клеток во время морфогенеза, в том числе на ранних стадиях внутриутробного развития [12].

Прием β-каротина полезен женщинам, подвергающимся избыточной инсоляции, курильщицам, всем лицам, имеющим показания к применению витамина А или дефицит каротиноидов в питании.

Магний

Магний – металл, часто встречаемый в природе. В человеческом теле содержится примерно 25 г магния, большая его часть (65%) депонирована в костях, около 1% – во внеклеточной жидкости различных тканей. Магний – типичный внутриклеточный ион. Он всасывается в тонком кишечнике, и у здорового человека этот процесс протекает независимо от концентрации кальция или фосфатов. Магний фильтруется почками и

активно реабсорбируется в петле Генле. Магний выполняет функцию кофактора примерно для 300 ферментов, прямо или косвенно участвует практически во всех анаболических и катаболических процессах, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [43].

Магний в большом количестве содержится в продуктах, не входящих в повседневный рацион: шпинат, семена подсолнечника, тофу. В пище, прошедшей промышленную обработку, уровень магния снижается, что создает предпосылки для развития его дефицита. Суточная потребность по разным оценкам может достигать 300–400 мг. Здесь необходимо учитывать возможные потери: активное потовыделение, использование диуретиков или злоупотребление алкоголем ведут к избыточному выделению магния с мочой. Во время беременности потребность также возрастает примерно на 40 мг.

Во время приема ОК отмечается достоверное и доказанное снижение уровня магния [3, 4], обусловленное непосредственным влиянием стероидов на его гомеостаз через регуляцию экспрессии одного из основных транспортных каналов магния – ионного канала TRPM6. На этом фоне за счет умеренного, но ощутимого нарушения функций, требующих участия магния, возникает благодатная почва для развития метаболических нарушений, артериальной гипертензии. Если выраженный дефицит магния (с нейромышечными отклонениями и тетанией) встречается редко, то умеренный дефицит магния способствует повышению соматического и психологического напряжения, росту тревоги, усталости. Дефицит магния подрывает адаптационные возможности организма, что особенно опасно в переходных периодах жизни.

Передозировка магния возможна только при активном введении больших доз. В терапевтических дозах магний помогает в терапии судорог, тревожных расстройств, гипертензии и сокращений миометрии. Однако более эффективной является профилактика дефицита магния. Магний полезен женщинам, переносящим высокую эмоциональную нагрузку, пациенткам с предменструальным дисфорическим расстройством или другими колебаниями настроения, больным субкомпенсированным или компенсированным сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Цинк

В теле человека содержится 1,5–2,5 г цинка, который в основном содержится в костях, коже и волосах (70%), в меньшей степени – в печени, почках и мышцах. Гомеостаз цинка зависит от его абсорбции в кишечнике. При дефиците металла в системе активируются белки, которые, с одной стороны, способствуют транспорту цинка через цитозоль, а с другой – служат его кишечным депо. Абсорбция цинка зависит от сопутствующих компонентов. Так, много цинка содержится в зерне, но клетчатка затрудняет его усвоение [38]. Также этому мешают медь, железо, кальций и тяжелые металлы, а аминокислоты и цитрат улучшают усвоение.

Известно более 100 цинкзависимых ферментов, в том числе карбогидраза эритроцитов, алкогольдегидрогеназа и щелочная фосфатаза, по которой определяют функциональный статус цинка. Кроме того, металл входит в состав факторов транскрипции и гистонов, необходимых для процессинга ДНК. Цинк есть в рецепторах гормонов, в частности эстрогенов и гормонов щитовидной железы. В яичниках он вместе с витаминами осуществляет защитный антиоксидантный эффект [40].

Дефицит цинка приводит к задержке роста, потере аппетита и нарушениям иммунитета. В более тяжелых случаях возможны нарушения полового развития, по-

теря массы тела, нарушения вкусового восприятия, поражения глаз, кожи. Женщины, принимающие ОК, нуждаются в цинке по двум причинам. Во-первых, доказано, что ОК снижают запасы цинка [3]. Во-вторых, цинк играет важную роль в работе эстрогеновых рецепторов. При связывании молекулы эстрогена на поверхности клетки рецептор димеризуется и транспортируется в ядро клетки, где связывается с эстрогенреагирующими элементами в составе геномной ДНК. Связывание с ДНК осуществляется за счет специального ДНК-связывающего домена, содержащего цинк. Это так называемый «цинковый палец», который принимает участие в распознавании сигнальных молекул. Таким образом, с точки зрения активности рецептора, дефицит цинка имеет такой же функциональный эффект, как и дефицит стероидных гормонов.

Показаниями к применению цинка являются условия, способствующие или отражающие его дефицит (частые обильные менструации, избыточная потливость, активная физическая нагрузка), ограничения питания, в особенности вегетарианства, нарушения менструального цикла, связанные с функциональными отклонениями в действии ЛГ и ФСГ.

Селен

Селен попадает в организм человека из почвы с растительной пищей [38]. Однако количество селена в разных почвах отличается – так, в США в 100 г муки 100 мкг селена, а в Германии – только 2 мкг. Россия относится к числу стран, почва которых бедна селеном. Селен входит в состав многих белков, среди которых глутатионпероксидаза (ключевой фермент антиоксидантной системы, восстанавливающий токсичную перекись водорода до молекулы воды), дейодиназа тиреоидных гормонов (фермент, контролирующей основной обмен через конверсию тироксин → трийодтиронин), тиреодоксинредуктаза (фермент, контролирующей наложение дисульфидных мостиков, основного средства стабилизации внеклеточных белков).

Глутатионпероксидаза эффективна только вместе с супероксиддисмутазой, а также витаминами Е и С. Селен – это замыкающее звено, без которого антиоксидантная система распадается. При этом дефицит витамина Е усугубляет клинические последствия нехватки селена. Таким образом, дефицит селена подрывает эффективность целого ряда других антиоксидантов и является их необходимым фармакологическим спутником.

Дефицит селена нарушает нормальную работу антиоксидантной системы организма. Нехватка селена в суточном рационе приводит к развитию болезни Кашина–Бека, характерной атрофией, дегенерацией и некрозом хрящевой ткани. Дисфункция селензависимых дейодиназ потенциально ведет к полной картине гипотиреоза, включая снижение когнитивных функций, образование зоба, и привычному невынашиванию беременности. В исследованиях последних лет была показана корреляция дефицита селена с развитием туберкулеза, вероятно, за счет ослабления иммунной функции [44].

Селен в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) полезен женщинам с нарушениями функции щитовидной железы, метаболическими заболеваниями (ожирение, диабет), преэклампсией в анамнезе, а также всем женщинам, нуждающимся в укреплении антиоксидантной системы, в том числе и для нормальной работы яичников, где селен осуществляет защитные функции наравне с цинком [40]. Так как применение комбинированных и чисто прогестагенных контрацептивов сопровождается редукцией уровня селена [3], женщинам, использующим гормональную контрацепцию, следует рекомендовать его дополнительный прием.

Окислительный стресс

Одна из актуальнейших проблем, которая в настоящее время активно изучается, имеет название «окислительный стресс» – состояние, возникающее при нарушении баланса между прооксидантами, т.е. веществами, вызывающими окисление, и антиоксидантной системой организма. Окислительный стресс является способом адаптации организма к сложным и экстремальным условиям, позволяющим предотвратить интоксикацию, ускорить заживление ран и обновление организма на всех уровнях. Иными словами, окислительный стресс изначально имеет полезную адаптивную функцию. К сожалению, в ряде случаев при воздействии на организм прооксидантных стрессоров баланс оксидантов и антиоксидантов нарушается, и образование свободных радикалов выходит из-под контроля [45].

Свободные радикалы представляют собой молекулы, обладающие повышенной реакционной способностью. Свободные радикалы участвуют в массе важных процессов – переносе электронов, обновлении клеточных мембран, рождении и смерти клеток, проведении нервного импульса. Они необходимы для осуществления жизненных процессов, однако их количество не должно превышать определенного порога.

Для контроля агрессивных свободных радикалов нужна система защиты. Ее главное звено – антиоксиданты, соединения, способные тормозить свободно-радикальное окисление и нейтрализовать свободные радикалы. Основные антиоксиданты – ферменты (каталаза, супероксиддисмутаза и др.) защищают организм от агрессии свободных радикалов на всех уровнях. Для работы этих ферментов нужны микроэлементы и витамины, которые являются неотъемлемой частью антиоксидантной системы.

Окислительный стресс приводит к множеству проблем со здоровьем. Наиболее известная из них – атеросклероз, в патогенезе которого лежит окисление жиров в стенках сосудов с образованием бляшек и сужением просвета сосудов. При высокой активности свободных радикалов в организме начинают происходить аномальные реакции, например избыточное гликирование белков – процесс, при котором нормальный белок связывается с глюкозой. Такие белки теряют свою нормальную функцию, а при далеко зашедшем процессе не поддаются расщеплению, навсегда «захламляя» внутреннюю среду организма. В худшем случае они связываются с рецепторами и нарушают передачу информации в разных органных системах.

Прием гормональных контрацептивов может привести к усилению окислительного стресса [46]. Патогенез до конца не известен, но предполагается участие следующих механизмов. Нарушение соотношения медь/цинк возникает за счет повышения уровня меди в печени и активации образования свободных радикалов. Снижение уровня β-каротина происходит в результате его активного превращения в ретинол. Стероиды прямо воздействуют на гены, управляющие синтезом ферментов-антиоксидантов [46]. Следовательно, на фоне приема ОК организм нуждается в витаминах и микроэлементах. Они могут, с одной стороны, поддержать ферменты-антиоксиданты, а с другой – подавить уже имеющиеся свободные радикалы. Это особенно важно для женщин с факторами риска: курящих, с избыточной массой тела или старше 35 лет.

Одним из патофизиологических механизмов реализации окислительного стресса является увеличение уровня гомоцистеина, в метаболизме которого участвуют витамины В₁₂, В₆, фолиевая кислота [47]. При нарушениях метаболизма гомоцистеина вследствие дефектов ферментов, участвующих в метаболических реакциях, или дефицита необходимых витаминов, го-

моцистеин накапливается внутри клеток и поступает во внеклеточное пространство, а затем в плазму. Повышенные концентрации гомоцистеина являются цитотоксичными. Гомоцистеин может повреждать стенки сосудов, делая их поверхность рыхлой и подготавливая ее к осаждению холестерина и кальция с образованием атеросклеротической бляшки. Гипергомоцистеинемия ассоциирована с повышенным тромбозообразованием. Во время беременности повышенные уровни гомоцистеина могут стать причиной спонтанного аборта, преэклампсии, венозной тромбоэмболии.

Гипергомоцистеинемия является результатом комплексного дефицита витаминов группы В (прежде всего фолатов, В₆ и В₁₂) [48]. Гомоцистеин, продукт обмена метионина, должен быть превращен в другие, безопасные молекулы. Для превращения в метионин необходим фермент метионинсинтаза и 5-метилтетрагидрофолат, полученный из фолиевой кислоты. При дефиците фолиевой кислоты гомоцистеин не сможет превратиться в метионин, и тогда с помощью витамина В₆ он может конвертироваться в цистатионин и цистеин. Но если у женщины не хватает и этого витамина, гомоцистеин будет накапливаться и отрицательно действовать на клетки и ткани всего организма. При приеме ОК снижение уровня витаминов группы В увеличивает риск патологии, зависимой от гипергомоцистеинемии.

Каким образом предотвратить потерю витаминов?

Возможно ли осуществить это с помощью питания, рационального в современных условиях жизни? Рекомендации такого рода в мире существуют [49]. Но эволюционно в поведении человека закрепилась любовь к продуктам, содержащим углеводы и жиры. Эти самые выгодные нутриенты содержат максимальное количество энергии, необходимой для обеспечения клеточного дыхания и жизни в целом. В древнем мире углеводы и жиры были труднодоступны, и тогда в условиях постоянного риска голода организм человека выработал инструменты консервации калорий.

В современных развитых странах риск количественного голода, т.е. недоедания, ликвидирован. Если у человека есть средства, он может, не прилагая дополнительных усилий, получить столько углеводистой и жиросодержащей пищи, сколько он хочет. Но продукты проходят многоступенчатую обработку, и витамины с микроэлементами на этом пути теряются. Закрепляет неверное пищевое поведение реклама вредных продуктов (майонез, газированная вода, соки и пр.). В этих условиях человеку без специальных знаний особенно трудно возместить дефицит нутриентов, возникший в силу технического прогресса и развития цивилизации, т.е. качественный голод.

Таким образом, современное питание характеризуют три проблемы: качественный, а не количественный голод; избыток продуктов с консервантами, красителями и усилителями вкуса; избыток простых углеводов и жиров.

Нарушения программы развития

Проблемы современного питания, прежде всего хроническое отсутствие тех или иных микронутриентов, на каждом из этапов становления женского организма могут привести к нарушениям программы развития [50]. Дефицит эссенциальных микронутриентов в возрасте 12–14 лет приводит к задержке менструации даже у девочек с нормальными ростовыми характеристиками. Дефицит микронутриентов в 14–17 лет нарушает становление менструальной функции, приводя к нарушению ритма менструаций, дисменорее, дисфункциональным маточным крово-

течениям. Дефициты микронутриентов в детородном возрасте существенно повышают риск формирования врожденных пороков развития и неудачных исходов беременности. Следовательно, обеспеченность организма девушек и молодых женщин микронутриентами является чрезвычайно важным резервом поддержания их соматического и репродуктивного здоровья. При этом обследование обеспеченности витаминами С, В₁, В₂ у детей Санкт-Петербурга выявило дефицит витамина С у 56% обследованных, В₁ – 66%, В₂ – 32%, т.е. дети, в частности девочки, перед вступлением в период полового созревания зачастую уже находятся в состоянии дефицита витаминов [51]. Среди школьников 14–18 лет дефициты витамина С установлены у 25%, витамина А – 41%, а фолатов – 89% обследованных. У молодых женщин 20–30 лет недостаточное потребление витамина В₁ было установлено у 42%, витамина В₆ – 48%, цинка – 61%, селена – 84%, фолатов – 90% обследованных. Таким образом, девочки 14–18 лет и молодые женщины, которым могут быть назначены ОК для коррекции нарушений менструального цикла или контрацепции, заведомо находятся в состоянии дефицита витаминов [52].

Показания к применению ВМК

В ряде ситуаций условная недостаточность питания усугубляется и требует дотации микронутриентов. Таким образом, показаниями к назначению ВМК в гинекологической практике становятся: применение гормональной контрацепции, невынашивание беременности и бесплодие, нарушения менструального цикла, проведение заместительной терапии по поводу необратимого дефицита эстрогенов.

Многочисленные дискуссии ведутся по поводу применения витаминов и минералов в комплексе или в виде отдельных компонентов. При этом сторонники раздельного приема не принимают во внимание фактор синергизма витаминов. В сбалансированных ВМК разные молекулы поддерживают действие друг друга и помогают всем компонентам комплекса лучше усвоиться. Самый известный пример такой синергии – триада нейротропных витаминов. Витамины В₁, В₆, В₁₂ эффективны даже при отсутствии их дефицита в связи с активным участием этих веществ в обеспечении нормальной работы нервной системы. Вместе они оказывают не чисто витаминное, а практически лекарственное действие. Важно не забывать также о следующих синергизмах. Витамин А нуждается в витаминах Е и С для защиты от окисления, в цинке – для перевода в активную форму. Витамин С восстанавливает витамин Е и В₃ до активной формы, защищает витамин В₁ и В₂ от преждевременного разрушения. Витамин Е защищает витамин А от окисления и нуждается в витамине С для восстановления, селен и витамин Е усиливают антиоксидантное действие друг друга. Витамин В₁ нуждается в магнии для перевода в активную форму, в витамине С – для защиты от разрушения. Витамин В₂ ускоряет усвоение и превращение витамина В₆ в активную форму, образует соединение с цинком, увеличивая его эффективность, улучшает зрение и состояние кожи совместно с витамином А. Витамин В₆ лучше и быстрее действует в комбинации с витамином В₂, наиболее эффективен в комбинации с витаминами В₁₂ и В₁. Витамин В₃ (фолиевая кислота) нуждается в витамине С для сохранения в тканях, оптимально усваивается только в комбинации с витамином В₁₂. Витамин В₁₂ способствует разрушению избыточного витамина В₆, необходим для эффективного ферментного превращения фолатов. Магний нужен для перевода витамина В₁ в активную форму, витамин В₆ способствует усвоению магния, проникновению и удержанию его в клетках, а витамин В₂ увеличивает биодоступность цинка. Селен усиливает антиоксидантное действие витамина Е.

Лавита

Для поддержки нормальных концентраций витаминов на фоне приема ОК был специально создан лекарственный препарат Лавита, сбалансированный с учетом преимущественных нарушений микронутриентного баланса у данной категории женщин и направленный на поддержание нормального функционирования репродуктивной системы и максимально быстрое ее восстановление для достижения беременности. Дозы витаминов и микроэлементов в Лавите подобраны с учетом суточной потребности и дополнительного снижения их уровней на фоне применения контрацепции. Целевые установки применения Лавиты предполагают следующие направления:

1. На фоне приема ОК необходима гепатопротекция, так как прием стероидов может негативно отразиться на функции печени. Витамин А регулирует рост и развитие гепатоцитов. Витамины С и Е стабилизируют функцию митохондрий в печени и защищают ткань печени от окислительного стресса. Витамины группы В участвуют в работе множества ферментов печени и особенно важны при риске нарушений углеводного обмена.
2. Овуляция – единственный компонент менструального цикла, на который направлена контрацепция, остальные процессы не должны страдать во время приема ОК. Витамины С и Е, цинк и магний регулируют менструальный цикл, включаясь в синтез и секрецию наиважнейших репродуктивных гормонов – гонадолиберина, ЛГ и ФСГ. Хронический дефицит этих витаминов приводит к ослаблению эндокринной регуляции менструального цикла и задерживает его восстановление после отмены ОК.
3. Прием витаминного комплекса, содержащего витамин группы В, снижает уровень стресса и выраженность симптоматики предменструального синдрома и других ассоциированных нарушений менструального цикла, позволяя повысить лечебный эффект ОК и снизить вероятность негативных побочных реакций.
4. Фолиевая кислота необходима для профилактики врожденных пороков развития, особенно у женщин с гиповитаминозом и другими факторами риска (возраст старше 35, курение, нарушение углеводного обмена). Фолиевая кислота наиболее эффективна в сочетании с другими витаминами группы В и цинком, которые входят в состав Лавиты.
5. При избыточной массе тела и отягощенной наследственности прием ОК может спровоцировать нарушение углеводного и жирового обмена. Магний и цинк стабилизируют функцию инсулина. Селен, витамины С и Е выступают в качестве антиоксидантов. Биотин не позволяет повышенному сахару оказать негативное влияние на слизистые оболочки, а витамин А защищает сетчатку и сосуды глаз. В целом комплекс помогает предотвратить изменения в сосудах и подавляет окислительный стресс.
6. Применение ВМК улучшает состояние кожи: витамин С и Е способствуют быстрому заживлению ран и царапин и устранению темных кругов вокруг глаз. Биотин и цинк улучшают здоровье волос, а также помогают нормализовать функцию потовых желез, особенно у девушек. Также они помогают вылечить акне и угревую сыпь. Этому способствуют и другие компоненты, которые улучшают обмен жиров и углеводов, например, магний. В целом применение ВМК Лавита способствует положительным эффектам использования ОК и устраняет их негативное действие.
7. Питание женщин, проживающих в крупных городах, часто не соответствует потребностям их организма. Избыток жиров и углеводов создает нагрузку на обмен, с которой не может справиться истощен-

ная дефицитом витаминов антиоксидантная система. Лавита позволяет компенсировать дефицит витаминов и микроэлементов, пока женщина принимает постепенные шаги к улучшению своего питания.

Таким образом, применение гормональной контрацепции, несмотря на ее эффективность, безопасность и разнообразие лечебно-профилактические свойства, сопровождается метаболическими изменениями, которые могут снизить приверженность ее приему и стать причиной нежелательных последствий [53]. Одновременное использование препарата Лавита, восполняющего дефицит тех активных субстанций, уровень которых доказанно редуцируется во время приема ОК, может стать решением проблем некоторых побочных реакций и осложнений контрацепции.

Литература

1. Brunton LL, Blumenthal DK, Murri N et al. In: Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. XII ed. New York, 2011.
2. Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: S9–13.
3. Akinloye O, Adebayo TO, Oguntibeju OO et al. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J* 2011; 60 (3): 308–15.
4. Berenson AB, Rabman M. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B₁₂ level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception* 2012; 86 (5): 481–7.
5. Jafari A, Abedi P, Sayabi M, Torkasvand R. The effect of vitamin B₁ on bleeding and spotting in women using an intrauterine device: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19 (3): 180–6.
6. Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (6): 409–14.
7. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003987.
8. Afsar B, Elsurur R. The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8 (1): 28–35.
9. Громова ОА, Ребров ВГ, Артамонова ВП. Витамины и микроэлементы в офтальмологии. РЦЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009.
10. Xing X, Tao F. Advance of study on vitamin A deficiency and excess associated with congenital heart disease. *Wei Sheng Yan Jiu* 2008; 37 (6): 754–6.
11. Mark M, Gbyselinck NB, Chabbon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissection of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 451–80.
12. Mark M, Gbyselinck NB, Chabbon P. Function of retinoic acid receptors during embryonic development. Part 1. *Nucl Recept Signal* 2009; 7: 2–5.
13. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. М: ГЭОТАР-МЕД, 2008.
14. Akhtar S, Ahmed A, Randhawa MA et al. Prevalence of vitamin A deficiency in South Asia: causes, outcomes, and possible remedies. *J Health Popul Nutr* 2013; 31 (4): 413–23.
15. Song O, Saurat JH. Topical Retinoids in Skin Ageing: A Focused Update with Reference to Sun-Induced Epidermal Vitamin A Deficiency. *Dermatology* 2014 May 9. [Epub ahead of print].
16. Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C et al. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors. *Pediatr Neonatol* 2014; 55 (3): 196–201.
17. Baumgartner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B₁ and E. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1799–810.
18. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dietary supplement use by military personnel. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14 (1): 143.
19. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry* 2014; 53 (5): 821–35.
20. Ventura A, Mafe MC, Bourguet M, Tornero C. Wernicke's encephalopathy secondary to hyperthyroidism and ingestion of thiaminase-rich products. *Neurologia* 2013; 28 (4): 257–9.
21. Pacal L, Kuricova K, Kankova K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: Is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J Diabetes* 2014; 5 (3): 288–95.
22. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ status. *Nutr Rev* 2011; 69: 572–83.
23. Chowdhury NP, Mowafy AM, Demmer JK et al. Studies on the mechanism of electron bifurcation catalyzed by electron transferring flavoprotein (Etf) and butyryl-CoA dehydrogenase (Bcd) of *Acidaminococcus fermentans*. *J Biol Chem* 2014; 289 (8): 5145–57.
24. Dror DK, Allen LH. Dairy product intake in children and adolescents in developed countries: trends, nutritional contribution, and a review of association with health outcomes. *Nutr Rev* 2014; 72 (2): 68–81.
25. Zenciri B. Comparison of the effects of dietary factors in the management and prophylaxis of migraine. *J Pain Res* 2010; 3: 125–130.
26. McCormick D. Vitamin B₆. IX ed. Present Knowledge in Nutrition. Ed. R.R. Bowman B. Washington DC. International Life Sciences Institute, 2006.
27. Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B₆. X ed. Modern Nutrition in Health and Disease. Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R, Eds. Baltimore MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
28. Middttun O, Hustad S, Schneede J et al. Plasma vitamin B₆ forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (1): 131–8.
29. Shen J, Lai CQ, Mattei J et al. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (2): 337–42.
30. Wu Y, Liu Y, Han Y et al. Pyridoxine increases nitric oxide biosynthesis in human platelets. *Int J Vitam Nutr Res* 2009; 79 (2): 95–103.
31. Chou YC, Chu CH, Wu MH et al. Dietary intake of vitamin B(6) and risk of breast cancer in Taiwanese women. *J Epidemiol* 2011; 21 (5): 329–36.
32. Morris MS, Picciano MS, Jaques PF, Selhub J. Plasmapyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1446–54.
33. Candito M, Rivet R, Herbeth B et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neuraltube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1128–33.
34. Mosley BS, Cleves MA, Siega-Riz AM et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid for tification in the United States. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 9–17.
35. Neuhouser ML, Nijhout HF, Gregory JF 3rd et al. Mathematical modeling predicts the effect of folate deficiency and excess on cancer-related biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20 (9): 1912–7.
36. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* 2014; 44 (5): 480–8.
37. Yamada K. Cobalt: its role in health and disease. *Met Ions Life Sci* 2013; 13: 295–320.
38. Riedel B, Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, Schneede J. Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin Chem* 2005; 51: 778–81.
39. Imaeda N, Kuriki K, Fujiwara N et al. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59 (4): 281–8.
40. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs* 2013 (Suppl. 6): S8–11.
41. Gurgun SG, Erdogan D, Elmas C et al. Chemoprotective effect of ascorbic acid, a-tocopherol, and selenium on cyclophosphamide-induced toxicity in the rat ovary. *Nutrition* 2013; 29 (5): 777–84.
42. Zal F, Mostafavi-Pour Z, Amini F, Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception* 2012; 86 (1): 62–6.
43. Romani AM. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci* 2013; 13: 49–79.
44. Ramakrishnan K, Shenbagarathai R, Kavitha K et al. Selenium levels in persons with HIV/tuberculosis in India, Madurai City. *Clin Lab* 2012; 58 (1, 2): 165–8.
45. Pagano G, Talamanca AA, Castello G et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondrial-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014.
46. De Groote D, Perrier d'Hauterive S, Pintiaux A et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception* 2009; 80 (2): 187–93.
47. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses* 2011; 77 (6): 1088–93.
48. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009; 60: 39–54.
49. Reynolds CJ, Buckley JD, Weinstein P, Boland J. Are the dietary guidelines for meat, fat, fruit and vegetable consumption appropriate for environmental sustainability? A review of the literature. *Nutrients* 2014; 6 (6): 2251–65.
50. Alvarez Uribe MC, Usategui Penuela RM, Lopez Bedoya C et al. Plasma retinol concentration according to pubertal maturation in school children and adolescents of Medellin, Colombia. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58 (3): 456–61.
51. Завьялова АН, Булатова ЕМ. и др. Обеспеченность витаминами и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза у школьников Санкт-Петербурга. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2011; 4.
52. Воронцов ИМ. Педиатрия Максима. 2007; 51.
53. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomango G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1804–13.