

БИОХИМИЯ ВИТАМИНА Е

Абдуллаева Ш.А.

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского института

Усмонова М.О.

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского института

Сайдзаимова С.Ш.

Студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского института

Нучный руководитель: Акбарходжаева Х.Н.

доцент кафедры медицинская и биологическая химия, медицинская биология,
общая генетика

АННОТАЦИЯ

В последние 20-30 лет возрос интерес к антиоксидантным веществам, особенно природного синтеза. Так же более глубокое изучение витаминов лучше раскрывает биохимические и физиологические аспекты жизнедеятельности клетки и внеклеточного матрикса. Прогрессия в науке создает новые флагогены с которыми ранее человеческий организм не сталкивался. Это приводит к росту аллергических реакций и хроническим воспалениям. Сами хронические воспаления могут служить хорошей почвой для образования опухолей. Разбираемый в этой работе витамин Е имеет сильный антиоксидантный эффект [1], противовоспалительное действие [2], и противоопухолевое влияние [3]. Учитывая такие важные свойства токоферолов и токотриенолов будет правильно утверждать, что медицинский работник должен иметь понятия и том в каких продуктах найти натуральный витамин Е, для чего он нужен и какие болезни можно предупредить, используя добавки, содержащие витамин Е.

Ключевые слова: *Витамин Е, токоферол, токотриенол, хромальное кольцо, хиломикроны, липиды, рецепторы, липопротеины, аффинитет, флагоген, альтерация, эксудация, пролиферация, простагландины, лейкотриены, цитокины, интерлейкины.*

ABSTRACT

In the last 20-30 years, interest in antioxidant substances, especially natural synthesis, has increased. Also, a deeper study of vitamins better reveals the biochemical and physiological aspects of the life of the cell and the extracellular matrix. Progress in science creates new flagogens that the human body has not encountered before. This leads to an increase in allergic reactions and chronic

inflammation. Chronic inflammation itself can serve as a good breeding ground for the formation of tumors. Vitamin E analyzed in this work has a strong antioxidant effect [1], anti-inflammatory effect [2], and antitumor effect [3]. Given such important properties of tocopherols and tocotrienols, it would be correct to say that a medical professional should have an idea of what foods to find natural vitamin E in, what it is for, and what diseases can be prevented using supplements containing vitamin E.

Key words: *Vitamin E, tocopherol, tocotrienol, chromal ring, chylomicrons, lipids, receptors, lipoproteins, affinity, flagogen, alteration, exudation, proliferation, prostaglandins, leukotrienes, cytokines, interleukins.*

ВВЕДЕНИЕ

Классификация Витамина Е: Витамин Е является липофильным веществом. К группе витамина Е относятся 8 молекул α -, β -, γ -, δ -токоферол (α T, β T, γ T, δ T) и α -, β -, γ -, δ -токотриенол (α TE, β TE, γ TE, δ TE). Все формы витамина Е имеют хромальное кольцо и 16-углеродную цепь. Токоферолы насыщенные, а токотриенолы имеют три двойные связи. Так же токоферолы и токотриенолы различают по 5-му или 7-му положению хроманольного кольца либо группой -H, либо группой -CH₃. Природные токоферолы имеют RRR-конфигурацию во 2, 4' и 8'-положении, а токотриенолы имеют R-конфигурацию во 2-м положении.

Природные формы витамина Е производятся растениями [4]. Семена растений как орехи являются богатым источником α T и γ T. Широкое употребляемые семена подсолнечника в виде семечек или масло, миндаль, арахис содержат много α T, а такие продукты как грецкие орехи, фисташки и семена кунжута γ T [5]. Достаточное количество δ T содержится в семенах томата, зародыша риса и в соевом масле. Токотриенолы относительно токоферол гораздо меньше распространены в орехах, их можно получить их пальмового масло, ячменя и некоторых злаков.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Различные изоформы витамина Е в нашем организме распределены не поровну. Было установлено что концентрация α T в плазме у людей, не получающие дополнительные витаминные комплексы колеблется в пределах 20-30 мкМ, тогда как γ T может быть в 5-10 раз ниже чем α T в крови [1]. Такое различие связано с различным аффинитетом (сродство) между изоформами витамина Е и белками транспортерами или ферментами токоферолов и токотриенолов.

Метаболизм витамина Е: Попадая с пищей в тонкий кишечник токоферолы и токотриенолы всасываются вместе с липидами и входят в состав хиломикронных частиц вместе с триацилглиринами, фосфолипидами, жирными кислотами, холестерином и другими жирорастворимыми веществами [1]. Связываясь с хиломикронами через лимфатическую систему витамин Е доставляется ко всем тканям и органам, в частности мышцы, костный мозг, жировая ткань, кожа и головной мозг. Транспорт между тканями и хиломикроном скорее всего затрагивает липопротеинные рецепторы, но эти механизмы на данный момент недостаточно изучены. Интересно подметить, что в этих тканях концентрация γ T. выше чем α T. Не всосавшиеся остатки витамина Е доставляются вместе с другими молекулами в составе хиломикрона в печень и там же поглощаются.

В печени α T связывается с белком переносчиком α -ТТР. α -ТТР вместе с АТФ-связывающим кассетным переносчиком А1 (ABCA1) [6] и включает α T с липопротеинами [1]. Белок переносчик α -ТТР имеет 100% аффинитет к α T, к β T 50%, к γ T и δ T 1-30%. Белок переносчик так же защищает различные формы витамина Е от катаболизма в печени. Так α T защищен от ферментов на 100%, из-за 100 связанности с белком. Другие не альфа формы в печени посредством цитохрома P450 гидроксилируются и окисляются, а на втором этапе происходит реакция β -окисление фитильной цепи до 13'-гидроксихроманол, но при высоком потреблении витамина Е конечный метаболит может меняться.

Регуляция метаболизма витамина Е: По работам Манор Д. и Морли С. [6] становится понятно, что основная роль в регуляции метаболизма принадлежит белку транспортеру α -ТТФ и ω -гидроксилазе витамина Е. Эти белки имеют можно сказать антогонические свойства. Так α -ТТФ предотвращает катаболизм различных изоформ, а ω -гидроксилаза наоборот способствуют катаболизму несвязанных форм витамина Е, проявляя наиболее сильную активность не альфа формам, чем альфа. Из-за этих двух противоположных взаимодействий α T преимущественно накапливается в тканях организма, тогда как γ T и другие формы витамина Е преимущественно метаболизируются до гидроксикарбоксихроманола, карбоксихроманолов и их конъюгированных аналогов. Так же нужно упомянуть о белках контролирующие всасывание и выведение играют важную роль в биодоступности [7].

Как стало понятно из изложенных фактов α -ТТФ является главной причиной в различии концентрации α -, β -, γ -, δ -токоферолов и α -, β -, γ -, δ -токотриенолов. Но в ходе исследований на мышах и дрозофилах без ТТР различия в концентрациях все равно сохранялось (высокий уровень α T, чем γ T

в тканях) [8]. Эти наблюдения позволили предположить, что ферменты различных форм витамина Е могут так же подвергаться селекции токоферолов и токотриенолов.

Помимо катаболизма, еще одним фактором, влияющим на задержку этих соединений в тканях, является экскреция витамина Е и его метаболитов. Карбоксихроманолы с короткой цепью и их сульфатированные или глюкуронидированные аналоги выводятся с мочой, в то время как неконъюгированные карбоксихроманолы в основном обнаруживаются в фекалиях [9]. Работа Бардоуэлли и соавт. [10] опубликованные в журнале *The Journal Biological Chemistry* было обнаружено, что приблизительно 80% токоферолов и токотриенолов (метаболитов) выводится с калом. Неизмененные токоферолов и токотриенолов так же выводятся с желчью (в тонкий кишечник и кал).

Антиоксидантная активность: Все изоформы витамина Е обладают мощным антиоксидантным действием, благодаря способности удалять липидные гидропероксильные радикалы, отдавая водород от фенольной группы хромального кольца. Из-за присутствия фенольного кольца считается, что все формы витамина Е обладают высокой антиоксидантной активностью [1]. После ряда исследований в 2001 и 2012 годах было установлено, что токотриенолы лучше проявляют себя в роли антиоксиданта чем α T. Связывают это с тем что токотриенолы более равномерно распределяются на липидном бислое (фосфолипид клеточной мембраны) что дает более эффективное взаимодействие с гидропероксильными радикалами, чем токоферолы [11].

Кроме пожертвования водорода природные формы витамина Е обладают и другим путем обеззараживания активных форм азота. Так γ T имеет незамещенное положение в 5 на хромальном кольце. При воспалительных реакциях образующийся в больших количествах NO₂ присоединяются именно к этому место образуя 5-нитро- γ T. Но нужно учитывать, что такое проявление антиоксидантности получается достичь только с помощью незамещенной частью на хромальном кольце, а изоформы обладающие в 5 положении метильную группу (α T) не способны к такому [1,12]. К подтверждению можно привести опыты, когда наблюдалось повышение 5-нитро- γ T при индуцировании перитонита и окклюзивным тромбом у крыс.

Так же по сравнению с α T, δ T и δ TE обладают более высокой антиоксидантной активностью предотвращая перикисное окисление липидов *in vitro*. Исходя из этих высказываний логично предположить, что α T является менее активном чем свои аналоги [13]

Противовоспалительные и противоопухолевые механизмы витамина E: Хронические воспаления являются причиной гиперреактивности к какому-либо флагогену. Такие заболевания могут ухудшить общее самочувствие больного, могут иметь серьезные последствия на сердечно-сосудистую систему и являться канцерогенным фактором (развитие опухолей) [2]. Воспаление является результатом ответной реакции организма на какое-либо повреждение. В ходе альтерации, эксудации и пролиферации синтезируются огромное количество веществ (медиаторы воспаления) такие как активные формы кислорода/азота, простагландины, лейкотриены, цитокины, интерлейкины и т.д. которые при сильных воспалительных реакциях могут даже повреждать ткани самого хозяина [14].

Исследования показали, что определенные формы витамина E, такие как γ T, δ T и токотриенолы (особенно γ TE), обладают противовоспалительным действием, ингибируя ЦОГ-2 и 5-LOX (арахидонат 5-липоксигеназа). Так же имеются данные о том, что могут блокировать и некоторые сигнальные пути JAK-STAT6 и JAK-STAT3 в различных типах клеток. Кроме того, было показано что модифицированные формы витамина E более активны в плане ингибирования воспалений [7].

Эксперименты на животных в клинических моделях подтвердили благоприятное влияние γ T и других форм витамина E при патологических состояниях, связанных с воспалением и окислительным стрессом. Так было изучены такие моменты как защита легких от повреждение собственных факторов агрессии, защита от онкогенеза и колита. В некоторых опытах могут быть противоречивые результаты, что возможно связан с разным путем введения препаратов с витамином E [15].

Большое количество исследований, направленных на раскрытие сути канцерогенеза показали, что воспалительные заболевания кишечника могут резко повысить риск онкогенеза в этом органе. Стало известно, что эйкозаноиды, ЦОГ и 5-LOX способствуют развитию рака [16,17]. Из-за своей высокой антиоксидантной и противовоспалительной свойств, препараты, содержащие витамин E были предложены в качестве потенциально полезных химиопрофилактических агентов против рака. Опубликованная работа в 2009 году в журнале Cancer Prevention Research предложила в качестве лекарственной терапии назначить лекарственные препараты с высоким содержанием всех изоформ витамина E, особенно богатые γ T [3]. В качестве доказательств были представлены следующие результаты: подавление воспаления и онкогенеза толстой кишки индуцированный азоксиметаном и

декстрасульфатом натрия у мышей, представляющая экспериментальную модель рака толстой кишки вызванный колитом [3]; а опыты Цзян и соав. показали что лекарства с высоким содержание γ T снижают риск онкогенеза умеренного колита (вызванный после одного цикла введения декстрасульфата натрия), но не тяжелый (большее количество циклов введения концерогена) [32]. Помимо рака толстой кишки Санчез и соавт. сообщили, что диета обогащенная γ T снижает риск дисплазии и гиперплазии эпителия предстательной железы [17].

Противовоспалительное влияние не только токоферолов, но и токотринолов было продемонстрировано на различных моделях заболеваний. Так в Journal of Agricultural and Food Chemistry 2010 года [18] выпуска было показано что под действием γ TE, но не α T подавляют образование простагландинов E2 и цитокинов под действием УФ-В. Достигается это блокировкой провоспалительной передачи кератиноцитов и индукцией ЦОГ-2. Так же в опытах на мышах было показано что токотриенолы усиливают пролиферацию лимфоцитов [19]. У мышей CD2F1 подкожная инъекция δ TE резко снижало смертность, вызванная облучением, способствовала регенерации костного мозга и стволовых клеток. Такой защитный эффект скорее всего связан с активацией киназы, связанная с внеклеточными сигналами. Цудуки и соавт. [20] сообщили в своих работах, что продукты богатые γ TE, снижают клинические проявления аллергического дерматита у мышей путем подавления дегрануляции и секреции гистамина в тучных клетках. Так же богатая токотриенолом пальмовое масло смягчает течение хронического панкреатита, защищает повреждение почек, связанное дихроматом калия. Стоит упомянуть что в исследованиях было подтверждено влияние α T, δ TE и смешанных токотриенолов на иммунизацию мышей от столбнячного анатоксина. Эти изоформы витамина E способны усиливать выработку антител против токсина.

ВЫВОД

По данным International Agency for Research on Cancer (Международное Агентство по Изучению рака) в 2020-2021 годах число новых случаев онкологических заболеваний возросло до 19,3 млн человек, а смертность среди них до 10 млн. Такие высокие показатели можно связать с серьезным ударом по странам и гражданам из-за пандемии, что возможно привело к упадку качества жизни. А также с увеличением количеств вредных отходов. Но факт остается не именным. Рост рака наблюдается во всем мире. Исходя из этого врачи, студенты медицинских вузов и другие медицинские работники должны пропагандировать здоровый образ жизни. В частности, каждый должен знать о

том какие продукты в каком количестве содержат те или иные полезные вещества, чем они могут быть полезны. Приведенные доказательства данного обзора указывают что на экспериментах изменения рациона питания т.е. употребление большего количества токоферолов и токотриенолов снижает высокую реактивность организма и в дальнейшем блокирует канцерогенный эффект воспалительных реакций в организме человека.

REFERENCES

1. Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN. gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74:714–722.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539–545.
3. Ju J, Hao X, Lee MJ, Lambert JD, Lu G, Xiao H, Newmark HL, Yang CS . A gamma-tocopherol-rich mixture of tocopherols inhibits colon inflammation and carcinogenesis in azoxymethane and dextran sulfate sodium-treated mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:143–152.
4. Chan J., Lee J., Ye H., Exler J., Eidemiller R.R. The content of tocopherol and tocotrienol in raw and processed fruits and vegetables in the US diet. *Journal of Composition and Analysis of Food Products*. 2006; 19: 196-204.
5. McLaughlin P.J., Weyrauch J.L. Vitamin E content in foods. *J Am Diet Assoc*. 1979; 75 : 647-665.
6. Manor D., Morley S. Alpha-tocopherol transporter protein. *Vitamins and hormones*. 2007; 76 : 45-65.
7. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014 Jul;72:76-90.
8. Terasawa Y, Ladha Z, Leonard SW, Morrow JD, Newland D, Sanan D, Packer L, Traber MG, Farese RV., Jr Увеличение атеросклероза у гиперлипидемических мышей с дефицитом белка-переносчика альфа-токоферола и витамина E. *Proc Natl Acad Наука США А*. 2000; 97 :13830–13834.
9. Bardowell SA, Ding X, Parker RS. Disruption of P450-mediated vitamin E hydroxylase activities alters vitamin E status in tocopherol supplemented mice and reveals extra-hepatic vitamin E metabolism. *Journal of lipid research*. 2012;53:2667–2676.

10. Bardowell SA, Duan F, Manor D, Swanson JE, Parker RS. Disruption of mouse cytochrome p450 4f14 (Cyp4f14 gene) causes severe perturbations in vitamin E metabolism. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287:26077–26086.
11. Packer L, Weber SU, Rimbach G. Molecular aspects of alpha-tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *The Journal of nutrition*. 2001;131:369S–373S.
12. Christen S, Woodall AA, Shigenaga MK, Southwell-Keely PT, Duncan MW, Ames BN. gamma-tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO(X) and complements alpha-tocopherol: physiological implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94:3217–3222.
13. Terashima K, Takaya Y, Niwa M. Powerful antioxidative agents based on garcinoic acid from *Garcinia kola*. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2002;10:1619–1625.
14. Belardelli F. Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *Apmis*. 1995;103:161–179.
15. Moya-Camarena SY, Jiang Q, Sarkar Fazlul H., editor. Chapter 15-The role of vitamin E forms in cancer prevention and therapy-Studies in human intervention trials and animal models. *Nutraceuticals and Cancer*. 2011:323–354.
16. Ju J, Hao X, Lee MJ, Lambert JD, Lu G, Xiao H, Newmark HL, Yang CS . A gamma-tocopherol-rich mixture of tocopherols inhibits colon inflammation and carcinogenesis in azoxymethane and dextran sulfate sodium-treated mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:143–152.
17. Sanches LD, Santos SA, Carvalho JR, Jeronimo GD, Favaro WJ, Reis MD, Felisbino SL, Justulin LA., Jr Protective effect of gamma-tocopherol-enriched diet on N-methyl-N-nitrosourea-induced epithelial dysplasia in rat ventral prostate. *International journal of experimental pathology*. 2013;94:362–372.
18. Shibata A, Nakagawa K, Kawakami Y, Tsuzuki T, Miyazawa T. Suppression of gamma-tocotrienol on UVB induced inflammation in HaCaT keratinocytes and HR-1 hairless mice via inflammatory mediators multiple signaling. *J Agric Food Chem*. 2010;58:7013–7020.
19. Ren Z, Pae M, Dao MC, Smith D, Meydani SN, Wu D. Dietary supplementation with tocotrienols enhances immune function in C57BL/6 mice. *The Journal of nutrition*. 2010;140:1335–1341.
20. Tsuduki T, Kuriyama K, Nakagawa K, Miyazawa T. Tocotrienol (unsaturated vitamin E) suppresses degranulation of mast cells and reduces allergic dermatitis in mice. *Journal of oleo science*.