

**А. А. Савченко  
Е. Н. Анисимова  
А. Г. Борисов  
А. Е. Кондаков**

# **ВИТАМИНЫ**

## **КАК ОСНОВА**

### **ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**



**КРАСНОЯРСК, 2011**

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ  
ПРОБЛЕМ СЕВЕРА**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА  
В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО**

**ООО МедБиоТех**

**А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков**

**ВИТАМИНЫ КАК ОСНОВА  
ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**Красноярск 2011**

577.16(03)  
С 13

УДК 612.017+615.37+577.16  
ББК 52.5  
С 13

Савченко А.А. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков. – Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011. – 213 с.  
ISBN 978-5-94282-093-7

В книге в доступной и сжатой форме суммируются современные данные о структуре, физико-химических свойствах, метаболизме и биологических функциях витаминов и витаминоподобных веществ. Представлена информация о роли витаминов в системе клеточного метаболизма и метаболических механизмах функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях. Описаны лабораторные методы определения концентрации витаминов. Кроме того, в монографии представлена информация о межвитаминных взаимоотношениях, приводятся данные о суточной потребности человека в витаминах, рассматривается клиника гиповитаминозов и пути предупреждения развития витаминной недостаточности.

Книга представляет интерес не только для иммунологов, но и для врачей всех специальностей, также рекомендуется в качестве справочного пособия для студентов и аспирантов медицинских и биологических вузов.

Табл. 21. Ил. 64.

#### Рецензенты

доктор медицинских наук, профессор Л.М. Куртасова  
доктор медицинских наук, профессор Ю.И. Гринштейн

Утверждено к печати Ученым советом

Научно-исследовательского института медицинских проблем  
Севера СО РАМН протокол №7 от 19 сентября 2011

Без объявления

ISBN 978-5-94285-093-7



9 785942 850937

- © А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков, 2011
- © НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 2011
- © ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития, 2011
- © ООО «МедБиоТех», 2011

SDVU Akhorot  
results markazi  
Inv № 37/95<sup>-2</sup>2

к

## Оглавление

Список сокращений .....	- 7 -
Введение .....	- 9 -
<b>Глава 1 КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ. ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА .....</b>	<b>- 12 -</b>
1.1. Жирорастворимые витамины .....	- 15 -
1.1.1. Витамин А (ретинол) .....	- 15 -
1.1.2. Витамин Д (кальциферол) .....	- 27 -
1.1.3. Витамин Е (токоферол).....	- 31 -
1.1.4. Витамин К (нафтохиноны).....	- 33 -
1.2. Водорастворимые витамины .....	- 37 -
1.2.1. Витамин В <sub>1</sub> (тиамин).....	- 37 -
1.2.2. Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин) .....	- 42 -
1.2.3. Витамин В <sub>3</sub> (пантотеновая кислота).....	- 47 -
1.2.4. Никотиновая кислота или витамин В <sub>5</sub> (РР), ниацин .....	- 49 -
1.2.5. Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин).....	- 54 -
1.2.6. Фолиацин, фолиевая кислота (витамин В <sub>9</sub> , В <sub>с</sub> ).....	- 56 -
1.2.7. Кобаламины (цианокобаламин, витамин В <sub>12</sub> ) .....	- 61 -
1.2.8. Витамин С (аскорбиновая кислота, антискорбутный) .....	- 64 -
1.2.9. Витамин Р (цитрин, витамин проницаемости).....	- 70 -
1.2.10. Витамин Н (биотин).....	- 72 -
1.3. Витаминоподобные вещества.....	- 74 -
1.3.1. Витамин F.....	- 75 -
1.3.2. Витамин Q (коэнзим Q, убихинон).....	- 77 -
1.3.3. Витамин В <sub>4</sub> (холин) .....	- 78 -
1.3.4. Витамин В <sub>8</sub> (инозит, инозитол).....	- 80 -

1.3.5. Витамин В <sub>13</sub> (оротовая кислота) .....	- 82 -
1.3.6. Витамин В <sub>15</sub> (пангамовая кислота).....	- 85 -
1.3.7. Карнитин .....	- 87 -
1.3.8. Парааминобензойная кислота (ПАБК).....	- 91 -
1.3.9. Витамин U (S-Метилметионин).....	- 93 -
1.3.10. Витамин N (липоевая кислота) .....	- 94 -
<b>Глава 2 МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ И ВИТАМИНЫ</b> .....	- 97 -
2.1. Особенности метаболизма клетки в норме и при патологии.....	- 97 -
2.1.1. Энергетическое звено метаболизма .....	- 99 -
2.1.2. Пластическое звено метаболизма .....	- 105 -
2.1.3. Утилизации продуктов метаболизма.....	- 110 -
2.2. Метаболические механизмы реактивности клеток иммунной системы .....	- 114 -
2.2.1. Изменение метаболизма в лимфоцитах в процессе их функционирования в норме и при патологии .....	- 114 -
2.2.2. Метаболизм гранулоцитов и макрофагов в состоянии относительного покоя и при фагоцитозе.....	- 119 -
2.3. Значение оксидоредуктаз в системе внутриклеточного метаболизма.....	- 124 -
2.4. Роль витаминов в системе клеточного метаболизма .....	- 134 -
2.4.1. Межвитаминовые взаимоотношения .....	- 134 -
<b>Глава 3 ВИТАМИНЫ И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ</b> .....	- 141 -
3.1. Клиническая характеристика иммунопатологических состояний.....	- 142 -
3.2. Витаминная недостаточность и их клинические проявления.....	- 151 -
3.3. Клиническая картина гиповитаминозов.....	- 154 -
3.3.1. Гиповитаминоз А.....	- 154 -
3.3.2. Гиповитаминоз В <sub>1</sub> .....	- 155 -

3.3.3. Гиповитаминоз В <sub>2</sub> .....	- 157 -
3.3.4. Гиповитаминоз В <sub>6</sub> .....	- 158 -
3.3.5. Гиповитаминоз фолиевой кислоты (В <sub>9</sub> ).....	- 159 -
3.3.6. Гиповитаминоз В <sub>12</sub> .....	- 160 -
3.3.7. Гиповитаминоз С .....	- 163 -
3.3.8. Гиповитаминоз D.....	- 164 -
3.3.9. Гиповитаминоз Е .....	- 165 -
3.3.10. Гиповитаминоз К.....	- 166 -
3.3.11. Гиповитаминоз никотиновой кислоты (витамина РР) .....	- 166 -
3.3.12. Недостаточность карнитина .....	- 167 -
3.4. Лабораторные методы исследования витаминов .....	- 172 -
3.4.1. Определение аскорбиновой кислоты в моче .....	- 172 -
3.4.2. Определение аскорбиновой кислоты в сыворотке крови .....	- 174 -
3.4.3. Определение рибофлавина (витамина В <sub>2</sub> ) в крови .....	- 178 -
3.4.4. Определение рибофлавина (витамина В <sub>2</sub> ) в моче.....	- 179 -
3.4.5. Определение N-метилникотинамида в моче .....	- 181 -
3.4.6. Определение 4-пиридоксильной кислоты в моче .....	- 182 -
3.4.7. Определение ретинола (витамина А) и каротиноидов в сыворотке крови .....	- 185 -
3.4.8. Определение токоферола (витамина Е) в крови .....	- 186 -
3.4.9. Определение кобаламина (витамина В <sub>12</sub> ) в крови .....	- 188 -
<b>Глава 4 ВИТАМИНЫ В СИСТЕМЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....</b>	<b>- 191 -</b>
4.1. Применение витаминов при регуляции энергетических процессов-	193 -
4.1.1. Показания и противопоказания к назначению витамина В <sub>1</sub> ...	- 193 -
4.1.2. Показания и противопоказания к назначению витамина В <sub>2</sub> ...	- 194 -

4.1.3. Показания и противопоказания к назначению витамина PP ..	194 -
4.2. Обеспечение витаминами процессов синтеза в клетке .....	195 -
4.2.1. Показания и противопоказания к назначению витамина С....	195 -
4.2.2. Показания и противопоказания к назначению витамина А....	198 -
4.2.3. Показания и противопоказания к назначению витамина В <sub>6</sub> ...	199 -
4.2.4. Показания и противопоказания к назначению витамина В <sub>9</sub> ...	200 -
4.2.5. Показания и противопоказания к назначению витамина В <sub>12</sub> .	201 -
4.2.6. Показания и противопоказания к назначению витамина D....	202 -
4.2.7. Показания и противопоказания к назначению витамина U....	205 -
4.2.8. Показания и противопоказания к назначению витамина F ....	206 -
4.3. Стимуляция процессов утилизации продуктов метаболизма клетки-	206 -
4.3.1. Показания и противопоказания к назначению витамина E ....	207 -
4.3.2. Показания и противопоказания к назначению витамина N....	208 -
<b>Заключение</b> .....	<b>210 -</b>
<b>Литература</b> .....	<b>213 -</b>

### Список сокращений

АДФ	—	аденозиндифосфат
АК	—	аденозинкиназа
АМФ	—	аденинмонофосфат
АТФ	—	аденозинтрифосфат
ВГЧ	—	вирус герпеса человека
ВИЧ	—	вирус иммунодефицита человека
ВЭБ	—	вирус Эпштейна-Барр
ГЗФДГ	—	глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ	—	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК	—	$\gamma$ -аминомасляная кислоты
ГЗТ	—	гиперчувствительность замедленного типа
ГЛ	—	гидролаза
ГМ-КСФ	—	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГТФ	—	гуанозинтрифосфат
ДА-В <sub>12</sub>	—	дезоксаденозилкобаламин
ДГФК	—	дигидрофолиевая кислота
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	—	дигидроксифенилаланин
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	—	интерлейкины
ИМФ	—	инозинмонофосфат
ИФН- $\gamma$	—	интерферон- $\gamma$
КоА	—	коэнзим А
КоQ	—	коэнзим Q
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
МДГ	—	малатдегидрогеназа
МЕ	—	международные единицы
мРНК	—	матричная РНК
НАД	—	никотинамиддинуклеотид окисленный
НАДИЦДГ	—	НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДН	—	никотинамиддинуклеотид восстановленный
НАДФ	—	никотинамиддинуклеотидфосфат окисленный
НАДФИЦДГ	—	НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФН	—	никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
НКТ	—	5-нуклеотидаза
ОРВИ	—	острые респираторно-вирусные инфекции
ПАБК	—	парааминобензойная кислота

Однако впервые о существовании каких-то неизвестных веществ, необходимых для жизни в небольших количествах предположил в 1880 году русский биолог Николай Лунин из Тартуского университета. В своих исследованиях он скормил подопытным мышам по отдельности все известные элементы, из которых состоит коровье молоко: сахар, белки, жиры, углеводы, соли. Мыши погибали. В то же время мыши, которых кормили молоком, нормально развивались. После чего он сделал вывод, что в пищевых продуктах имеются некоторые неизвестные факторы питания, необходимые для жизни. Аналогичные результаты опыта были получены в 1889 году голландским врачом Христианом Эйкманом и английским биохимиком Фредериком Хопкинсом: они обнаружили, что куры при питании варёным белым рисом заболевают бери-бери, а при добавлении в пищу рисовых отрубей – излечиваются за счёт вхождения в состав пищи, помимо белков, жиров и углеводов, ещё каких-то веществ, необходимых для человеческого организма, которые назвали «accessory factors». В 1911 году польский учёный Казимир Функ выделил кристаллический препарат, небольшое количество которого излечивало бери-бери. Функ же высказал предположение, что и другие болезни (цинга, пеллагра, рахит) тоже могут вызываться недостатком каких-то веществ, которые по его предложению стали называть витаминами «жизненными аминами» (лат. *vita* жизнь + амины).

В 1929 году Ф.Хопкинс и Х.Эйкман за открытие витаминов получили Нобелевскую премию.

В период с 1920 и по настоящее время учеными различных стран были открыты и выделены около 30 витаминов. Установлено их химическое строение, разработаны методики их синтеза, что позволило организовать промышленное производство витаминов не только путем переработки продуктов, в которых они содержатся в готовом виде, но и путем химического синтеза.

Достижения науки о витаминах – **витаминологии** – все чаще используются в практических целях, в частности, при лечении различных заболеваний. Наиболее успешно препараты витаминов и витаминopodobных веществ применяются в тех случаях, когда в основе патогенеза заболевания лежат нарушения обменных процессов.

Метаболическая терапия еще недостаточно развита при лечении иммунопатологических состояний. В то же время известно, что наиболее ранние признаки нарушений иммунного гомеостаза следует искать на уровне клеточном уровне, где начинается формирование ответных реакций на внешние воздействия, что в свою очередь позволяет составить представление о метаболической стратегии иммунного ответа, избранной организмом. В основе патогенеза ряда иммунопатологических состояний также лежат нарушения метаболизма и, соответственно, функции клеточной иммунной системы. В связи с этим, применение витаминов совместно с иммуно-

метаболическими позволит целенаправленно воздействовать на основные метаболические процессы (энергетика, синтез, утилизация продуктов метаболизма) клеток иммунной системы, что значительно повысит эффективность лечения и реабилитации.

Мы попытались осветить те достижения витаминологии, которые необходимы для реализации задач клинической иммунологии, а также представили ключевые аспекты фармакологии витаминов и витаминоподобных веществ.

### **Благодарности**

Авторы выражают благодарность академику РАМН, профессору Козлову Владимиру Александровичу, члену-корреспонденту РАМН, профессору Манчуку Валерию Тимофеевичу, профессору Смирновой Светлане Витальевне, профессору Ефремову Александру Алексеевичу. Авторы выражают искреннюю благодарность руководству компании ЗАО «МЕДИНТОРГ» за помощь в издании данного руководства.

## Глава 1

### КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ. ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**Витамины** – это необходимые для нормальной жизнедеятельности низкомолекулярные органические соединения, синтез которых у организмов данного вида отсутствует или ограничен.

В организме человека некоторые витамины не синтезируются вообще, поэтому они должны обязательно поступать в составе пищи. Другие витамины синтезируются кишечной микрофлорой и всасываются в кровь, поэтому даже при отсутствии таких витаминов в пище организм может не испытывать в них потребности. В пищевых продуктах могут содержаться не только сами витамины, но и вещества, являющиеся их предшественниками, – провитамины, которые только после ряда биохимических реакций в организме превращаются в витамины. Даже при сбалансированном содержании витаминов в пище их поступление в организм может быть недостаточным в результате неправильной кулинарной обработки продуктов питания: нагревания, консервирования, высушивания, копчения, замораживания, а также вследствие особенностей национального питания.

Важно отметить, что животные и растения нуждаются почти во всех известных науке витаминах и, в большинстве случаев, способны их синтезировать. Однако человек и ряд животных, по-видимому, утратили эту способность и теперь могут пополнять дефицит витаминов только за счет компонентов пищи. От уровня обеспеченности пищи витаминами зависит уровень умственной и физической работоспособности, выносливость и устойчивость человека к влиянию неблагоприятных факторов внешней среды, включая инфекционные заболевания и действие токсинов.

Итак, источником витаминов у человека служит пища и кишечные бактерии. В отличие от других пищевых веществ витамины участвуют в образовании коферментов или служат регуляторами биохимических реакций. Можно отметить следующие особенности действия витаминов *in vivo*:

- практически не синтезируются в организме;
- не обладают пластическими функциями;
- не используются организмом в качестве источника энергии;
- проявляют высокое биологическое действие в малых дозах.

Современные научные данные свидетельствуют об исключительно многообразном участии витаминов в процессах жизнедеятельности организма человека. Одни из них выполняют функции обязательных компонентов ферментных систем (например, витамины группы В являются предшественниками важнейших коферментов), другие являются исходным материалом для синтеза гормонов, регулирующих многочисленные этапы обмена веществ в организме. Витамины в значительной степени обеспечивают нормальное функционирование нервной, эндокринной и иммунной систем и органов.

Нарушение процессов обмена и возникновение многих заболеваний зачастую связано с отклонением от нормального содержания в организме одного или группы витаминов. Следует отметить, что витамины выполняют свои функции, главным образом, внутри клеток, поэтому их концентрация в плазме крови не всегда отражает внутриклеточные концентрации. Хотя концентрация витаминов в тканях и суточная потребность в них невелики, но уже при недостаточном поступлении витаминов в организм в течение некоторого времени наступают характерные и опасные патологические изменения. Поэтому большинство витаминов было открыто именно при изучении причин возникновения различных заболеваний, например таких, как бери-бери, цинга и др.

В зависимости от степени обеспеченности организма каким-либо витамином, различают несколько форм патологических состояний: **авитаминоз, гиповитаминоз и гипервитаминоз**.

**Авитаминоз** – комплекс симптомов, развивающихся в организме в результате достаточно длительного, полного или почти полного отсутствия одного из витаминов. Комплексная недостаточность сразу нескольких витаминов называется **полиавитаминозом**. В настоящее время полиавитаминозы практически не встречаются среди населения даже экономически неразвитых стран.

**Гиповитаминоз** – состояние, характеризующее частичную, но уже проявившуюся специфическим образом недостаточность витамина. Довольно распространено деление гиповитаминозов на две группы:

**Пищевой гиповитаминоз** – возникает вследствие длительного, недостаточного обеспечения организма витамином.

**Эндогенный гиповитаминоз** – возникает на фоне нормального поступления витамина, но его использование организмом ограничено вследствие каких-либо внутриорганизменных причин.

Причинами эндогенного гиповитаминоза могут быть: недостаточное всасывание, нарушение метаболизма, повышение потребности, химическое

взаимодействие с другими компонентами пищи, антагонистические взаимоотношения между отдельными витаминами. При пищевом гиповитаминозе важное значение имеет суточная норма поступления витамина с пищей. Нужно отметить, что суточная потребность организма в том или ином витамине – довольно расплывчатое понятие, ибо трудно подобрать «золотую середину» между малой дозой витамина и токсичной, возникающей при избыточном поступлении витамина в организм.

**Гипервитаминоз** – нарушения обмена и функций организма, возникающие вследствие длительного избыточного введения в организм любого из витаминов. Гипервитаминозы возникают сравнительно редко и отчасти носят характер неспецифического отравления.

Для обозначения каждого витамина кроме химического и физиологического названия используют также буквы латинского алфавита. Например, химическое название витамина А – ретинол, а физиологическое – антиксерофтальмический. Кроме того, выделяют группу **витаминоподобных соединений**, сходных с витаминами в том отношении, что они, также, являются незаменимыми факторами питания и при определенных условиях в организме может возникать их недостаточность, но по механизму участия в обмене веществ, в строгом смысле, их нельзя отнести к витаминам. В отличие от витаминов, витаминоподобные соединения требуются организму в больших количествах.

По физико-химическим свойствам витамины делят на две группы: жирорастворимые (А, Д, Е, К) и водорастворимые (витамины группы В, витамины С, Н, Р). Для обозначения каждого из них существует буквенный символ, химическое название. Кроме того, для некоторых витаминов сохранено наименование, данное им открывшими их авторами. Иногда для обозначения витаминов используют обозначения способности излечения этим витамином определенного заболевания. Также существует группа витаминоподобные вещества. К ним относят витамины Р, U и ряд соединений: липоевая кислота, миоинозит, холин и оротовая кислота и т.д. Большинство известных витаминов представлено не одним, а несколькими соединениями, обладающими сходной биологической активностью. Например, витамин В<sub>6</sub> включает три вида витамина: пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Кроме того, с биохимических позиций существует деление витаминов на энзимовитаминны (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Н, пантотеновая и фолиевая кислота), гормоновитаминны (А, Д, К), и витаминны-антиоксиданты или редоксвитаминны (А, С, Е, липоевая кислота, биофлавоноиды, полифенолы). Такое деление важно для применения витаминов в клинической практике.

## 1.1. Жирорастворимые витамины

Группа жирорастворимых витаминов объединяет:

1. Витамин А (ретинол).
2. Витамин D (кальциферолы).
3. Витамин Е (токоферолы).
4. Витамин К (филлохиноны).

Биологическая роль жирорастворимых витаминов обусловлена их участием в обеспечении нормального функционального состояния клеточных мембран различного типа.

### 1.1.1. Витамин А (ретинол)

Витамин А (ретинол) – транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонате́траен-7,9,11,13-ол. В химическом отношении представляет собой циклический непредельный (ненасыщенный) одноатомный спирт, состоящий из 6-членного β-иононового кольца и боковой цепи, состоящей из двух остатков изопрена, имеющих первичную спиртовую группу (рис. 1). Соединение ретинол как витамина было открыт первым в 1920 г., и получило обозначение витамина А в соответствии с алфавитной номенклатурой. Он жирорастворим, поэтому накапливаясь в печени и других тканях при длительном приеме в высоких дозах может обладать токсичным действием. Витамин А не растворяется в воде, хотя некоторая часть его (от 15 до 35%) теряется при варке, обваривании кипятком и консервировании овощей. Витамин выдерживает тепловую обработку при приготовлении, но может разрушаться при длительном хранении под воздействием света.

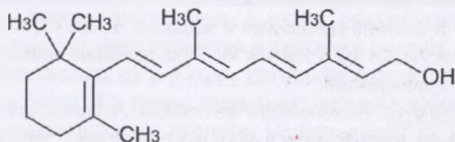


Рис. 1. Витамин А (ретинол).

Существует две формы витамина А: это готовый витамин А (ретинол) и провитамин А или растительная форма витамина А (каротин) (рис. 2).

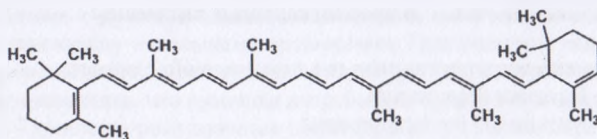


Рис. 2. Структура β-каротина.

Всего известно порядка пятисот каротиноидов. Наиболее известны является β-каротин (он был выделен из моркови, поэтому от английского carrot (морковь) произошло название группы витаминов А – каротиноиды), α-каротин, лютеин, ликопен, зеаксантин. Они в результате окислительного расщепления в организме человека превращаются в витамин А.

Витамин А включает ряд близких по структуре соединений: ретинол (витамин А-спирт, витамин А<sub>1</sub>, аксерофтол); дегидроретинол (витамин А<sub>2</sub>); ретиналь (ретилен, витамин А-альдегид); ретиноевая кислота (витамин А-кислота); эфиры этих веществ и их пространственные изомеры.

В крови преобладает свободный ретинол, в печени – эфиры ретинола. Метаболические функции витамина А в сетчатке обеспечиваются ретинолом и ретиналем, а в остальных органах – ретиноевой кислотой.

**Физико-химические свойства.** Ретинол в свободном состоянии имеет вид слабоокрашенных желтых кристаллов с температурой плавления 63–64° С. Он растворим в жирах и большинстве органических растворителей: хлороформе, эфире, бензоле, ацетоне и др., но не растворим в воде. В растворе хлороформа ретинол имеет максимум поглощения при λ=320 нм, а дегидроретинол (витамин А<sub>2</sub>) – при λ=352 нм, что используется при его определении.

Витамин А и его производные являются нестойкими соединениями. Под действием ультрафиолетовых лучей ретинол быстро распадается с образованием β-иона (вещества с запахом фиалок), а под влиянием кислорода воздуха легко окисляется с образованием эпоксипроизводных. Чувствителен к нагреванию.

**Метаболизм.** Всасывание витамина А представляет собой сложный процесс, аналогичный липидам, и включающий эмульгирование и гидролиз его эфиров в просвете желудочно-кишечного тракта, адсорбцию и транспорт его в клетки слизистой оболочки, реэстерификацию ретинола в них и последующее поступление витамина А в печень в составе хиломикронов.

Всасывание витамина А происходит главным образом в тонком кишечнике, преимущественно в его верхнем отделе. Витамин А в нормальных условиях при потреблении его в физиологических дозах всасывается почти полностью. Однако полнота всасывания витамина А в значительной степени зависит от его количества (в частности, при увеличении дозы вса-

сывание пропорционально снижается). Такое снижение, по-видимому, связано с повышенным окислением и нарушением механизмов активного всасывания витамина А в кишечнике, что обусловлено адаптивными механизмами, направленными на предохранение организма от А-витаминной интоксикации.

Эмульгирование ретинола является необходимым этапом в процессе всасывания его в желудочно-кишечном тракте. В присутствии липидов и желчных кислот свободный ретинол адсорбируется слизистой кишечника, а его эфиры – после гидролиза ферментами поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкого кишечника (гидролаза эфиров карбоновых кислот).

До 40% каротина всасывается в неизменном виде. Усвоению каротина способствуют полноценные белки в питании. Улучшается усвоение β-каротина из вареных, гомогенизированных продуктов вместе с эмульсией жиров (особенно ненасыщенных жирных кислот) и токоферолов. β-Каротин в слизистой кишечника подвергается окислению по центральной двойной связи с участием специфического фермента тонкого кишечника каротиндиоксигеназы (каротиназы), при этом образуются 2 молекулы активного ретиналя. Активность каротиназы стимулируется гормонами щитовидной железы. При гипотиреозе этот процесс может быть нарушен, что ведет к развитию каротинемической псевдожелтухи.

У детей до 1 года каротиназа малоактивна, поэтому усвоение каротина происходит плохо. Воспаления слизистой кишечника и холестаз нарушают всасывание каротинов и витамина А.

В слизистой кишечника на внутренней поверхности ворсинок ретинол подобно триглицеридам подвергается ресинтезу, образуя эфиры с жирными кислотами. Этот процесс катализируется ферментом ретинолсинтетазой. Вновь синтезированный эфир ретинола поступает в лимфу и в составе хиломикронов (80%) транспортируется в печень, где захватывается звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами, а затем гепатоцитами. Эфирная форма – ретинилпальмитат накапливается в клетках печени, и запасов его у взрослого человека хватает на 2-3 года. Ретинолэстераза освобождает ретинол, который переносится в крови транстиретином. Освобождение ретинола печенью – цинк-зависимый процесс. Печень является не только основным депо витамина А, но и главным местом синтеза «ретинолсвязывающего белка» (РСБ), с которым витамина А специфически связывается в крови. РСБ относится к преальбуминовой фракции, молекулярная масса его составляет 21 кД. Концентрация РСБ в плазме человека составляет 4 мг на 1 мл. РСБ в связи с ретинолом вступает в комплекс с белком значительно большей молекулярной массы – тироксинсвязывающим преальбумином и транспортируется в виде сложного комплекса: ретинол + ретинолсвязывающий белок + тироксинсвязывающий преальбумин.

resurs markazi

-17-

Inv № 371952

Связывание витамина А РСБ имеет существенное физиологическое значение, которое заключается не только в солюбилизации нерастворимого в воде ретинола и доставке его из депо (печень) к органам-мишеням, но и в предохранении нестабильной свободной формы молекулы ретинола от химического распада (например, ретинол становится устойчивым к окислительному воздействию алкогольдегидрогеназы печени). РСБ обладает защитной функцией в случаях поступления в организм высоких доз витамина А, что проявляется в предохранении тканей от токсического, в частности мембранолитического, воздействия витамина. Интоксикация витамином А развивается, когда ретинол в плазме и мембранах находится не в комплексе с РСБ, а в другой форме.

Кроме печени ретинол депонируется также в сетчатке, несколько меньше в почках, сердце, жировых депо, легких, в лактирующей молочной железе, в надпочечниках и других железах внутренней секреции. Внутриклеточно ретинол локализуется преимущественно в микросомальной фракции, митохондриях, лизосомах, в мембранах клеток и органелл.

В тканях ретинол превращается в ретинилпальмитат, ретинилацетат (сложные эфиры ретинола с пальмитиновой и уксусной кислотами) и ретинилфосфат (фосфорный эфир ретинола).

Часть ретинола в печени (витамин А-спирт) - превращается в ретиналь (витамин А-альдегид) и ретиноевую кислоту (витамин А-кислота), то есть происходит окисление спиртовой группы, витаминеров А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub>, соответственно, в альдегидную и карбоксильную.

Витамин А и его производные находятся в организме в транс-конфигурации (линейная форма), за исключением сетчатки глаза, где образуются цис-изомеры (11-цис-ретинол и 11-цис-ретинаяль – складчатая форма).

Биологической активностью обладают все формы витамина А: ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота и их эфирыпроизводные.

Ретиналь, ретиноевая кислота выделяются гепатоцитами в составе желчи в виде глюкуронидов, ретинолглюкоронид выделяется с мочой.

Элиминирование ретинола осуществляется медленно, поэтому при применении его как лекарственного препарата, возможно коммулярование с развитием передозировки.

**Биологические функции.** Ретиналь, ретинол и их эфиры обладают широким спектром биологического действия. В организме витамина А (его активная форма – ретиналь) контролирует следующие процессы:

- Регулирует нормальный рост и дифференцировку клеток развивающегося организма (эмбриона, молодого организма).
- Регулирует биосинтез гликопротеидов внешних цитоплазматических мембран, определяющих уровень процессов клеточной дифференциации.

- Повышает синтез белка в хрящевой и костной тканях, что определяет рост костей и хряща в длину.
- Стимулирует эпителизацию и предотвращает избыточное ороговение эпителия – гиперкератоз. Регулирует нормальную функцию однослойного плоского эпителия, выполняющего барьерную роль.
- Повышает количество митозов в эпителиальных клетках, регулирует деление и дифференцировку в быстро пролиферирующих (делящихся) тканях, препятствует накоплению в них кератогаалина (хрящ, костная ткань, эпителий кожных покровов и слизистых, сперматогенный эпителий и плацента).
- Способствует синтезу РНК и сульфатированных мукополисахаридов, играющих важную роль в проницаемости клеточных и субклеточных, особенно лизосомальных мембран.
- Благодаря липофильности, встраивается в липидную фазу мембран и оказывает модифицирующее действие на мембранные липиды, контролирует скорость цепных реакций в липидной фазе, может образовывать перекиси, которые в свою очередь повышают скорость окисления других соединений. Поддерживает антиокислительный потенциал различных тканей на постоянном уровне (этим объясняется использование витамина А в косметологии, особенно в препаратах для увядающей кожи).
- Имея большое количество ненасыщенных связей, ретинол активирует окислительно-восстановительные процессы, стимулирует синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, участвует в энергообеспечении метаболизма, создавая благоприятные условия для синтеза АТФ.
- Участвует в синтезе альбумина и активирует окисление ненасыщенных жирных кислот.
- Участвует в биосинтезе гликопротеидов, в качестве липидного переносчика через клеточную мембрану гидрофильных остатков моно- и олигосахаридов на места их соединения с белковой основой (к эндоплазматической сети). В свою очередь гликопротеиды обладают в организме широкими биологическими функциями и могут быть ферментами и гормонами, участвуют во взаимоотношениях антиген-антитело, участвуют в транспорте металлов и гормонов, в механизмах свертывания крови.
- Участвует в биосинтезе мукополисахаридов, входящих в состав слизи, выполняя защитное действие.
- Повышает резистентность организма к инфекции, усиливает образование антител и активирует фагоцитоз.
- Необходим для нормального обмена холестерина в организме:
  - регулирует биосинтез холестерина в кишечнике и его всасывание, при недостатке витамина А всасывание холестерина ускоряется и происходит накопление его в печени.

– участвует в биосинтезе гормонов коры надпочечников из холестерина, стимулирует синтез гормонов, при недостатке витамина снижается неспецифическая реактивность организма.

- Тормозит образование тиреолиберина и является антагонистом йодтиронинов, подавляет функцию щитовидной железы, а сам тироксин способствует распаду витамина.
- Витамин А и его синтетические аналоги способны тормозить рост некоторых опухолей. Противоопухолевый эффект связывают со стимуляцией иммунитета, активацией гуморального и клеточного иммунного ответа.

**Ретиновая кислота** участвует в стимуляции роста только костей и мягких тканей:

- Регулирует проницаемость клеточных мембран, повышая их стабильность, за счет контроля биосинтеза их компонентов, в частности отдельных гликопротеинов и тем самым оказывает влияние на барьерную функцию кожи и слизистых оболочек.
- Стабилизирует мембраны митохондрий, регулирует их проницаемость и активирует ферменты окислительного фосфорилирования, биосинтеза коэнзима Q.

Витамин А обладает широким спектром биологического действия. Он способствует росту и развитию организма, дифференцировке тканей. А так же обеспечивает нормальную функцию эпителия слизистых и кожных покровов, повышает устойчивость организма к инфекциям, участвует в процессах фоторецепции и репродукции.

Наиболее широко известная функция витамина А в механизме ночного зрения. Он участвует в фотохимическом акте зрения путем образования пигмента родопсина, способного улавливать даже минимальный свет, что очень важно для ночного зрения. Еще египетские врачи в 1500 г. до н. э., описывали признаки «куриной слепоте» и в качестве лечения предписывали, есть печень быка. Не зная про витамин А, полагаясь на эмпирические знания того времени.

Сетчатка глаза человека содержит рецепторные клетки двух типов – палочки и колбочки. Палочки отличаются большой светочувствительностью – всего пяти квантов света достаточно, чтобы вызвать нервный импульс. Палочки предназначены для зрения при малой освещенности, и дают черно-белую картину. Колбочки обеспечивают цветное зрение. Существует три вида колбочек, чувствительных к синей, зеленой и красной областям спектра. Хромофором, воспринимающим свет в палочках сетчатки, является хромопротеин родопсин (зрительный пурпур). Опсиновый белок в действительности является сложным комплексом собственно белка – опсина, липидов и углеводов, но термин «опсин» применяют как к белковой части, так и к комплексу в целом. Опсины, выделенные из сетчатки многих видов животных, представляют собой небольшие белки с молекулярной

миссой порядка 30000-40000. Почти у всех представителей животного мира зрительные пигменты в качестве хромофора содержат 11-цис-ретиноаль (витамин А<sub>1</sub>), в то время как распространение дегидроретинола (витамин А<sub>2</sub>) ограничивается рядом пресноводных рыб и некоторыми видами земноводных. Родопсин находится в мембранных структурах – дисках, которые располагаются в палочке. Мембранные диски на 80% состоят из родопсина, молекулы которого «пронизывают» мембрану насквозь.

В родопсине 11-цис-ретиноаль ковалентно связан с опсином путем образования шиффова основания (альдимины) между его альдегидной группой и ε-аминогруппой лизинового остатка опсина. Чрезвычайно важное значение имеют также нековалентные взаимодействия между боковыми группами остатков аминокислот белка и π-электронной системой полиена, которые: во-первых, определяют конформацию хромофора в составе родопсина, во-вторых, вызывают поляризацию π-электронной системы полиенового фрагмента. Энергетические характеристики нековалентных взаимодействий между опсином и полиеновой цепью зависят от структуры белка и сопряженных с ним липидов и углеводов и существенно различаются для различных родопсинов. Именно эти эффекты, совместно с индукционным эффектом, возникающим от образования альдиминной связи, обуславливают:

- 1) значительный сдвиг в красноволновую область максимума поглощения 11-цис-ретиноаля в составе родопсина ( $\lambda_{\max} \sim 500$  нм) в сравнении с альдегидом в свободном состоянии ( $\lambda_{\max} \sim 375$  нм);
- 2) вариации величины  $\lambda_{\max}$  у разных зрительных пигментов.

Все это приводит к повышению чувствительности светового и цветового восприятия. Интересно отметить, что цветовое зрение человека – это трихроматический процесс, за который ответственны рецепторы, чувствительные к разному цвету – синему ( $\lambda_{\max} \sim 440$  нм), зеленому ( $\lambda_{\max} \sim 535$  нм) и красному ( $\lambda_{\max} \sim 575$  нм), и содержащие различные пигменты. Различие в  $\lambda_{\max}$  поглощаемого света обусловлено особенностями строения опсина и нековалентных взаимодействий опсин – хромофор. Однако детали структуры и функций фоточувствительных пигментов в настоящее время еще не выяснены до конца, но установлено, что в основе механизмов функционирования зрительных пигментов заложены многостадийные циклические процессы. Рассмотрим основные молекулярные события, происходящие при попадании кванта света на сетчатку глаза.

При попадании света на сетчатку происходит изомеризация 11-цис-ретиноаля в 11-транс-ретиноаль за счет энергии поглощенного света (рис. 3).

В результате специфические взаимодействия между полиеновой системой и белком нарушаются, вследствие чего легко и необратимо расщепляется альдиминная связь, и альдегид освобождается в транс-форме (11-транс-ретиноаль):



Процесс расщепления родопсина на составляющие компоненты сопровождается также изменением конформации опсина. В результате конформационного перехода в опсине возникает трансмембранный потенциал (потенциал действия), который через аксоны палочек преобразуется в нервный импульс.

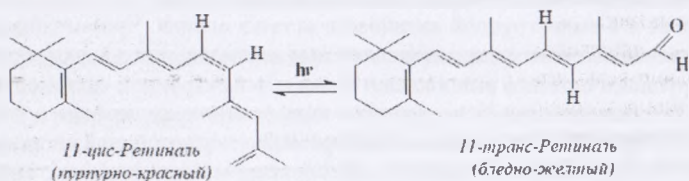
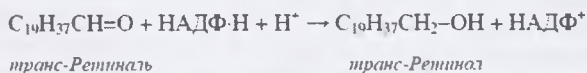


Рис. 3. Изомеризация 11-цис-ретиная в 11-транс-ретиная за счет энергии поглощенного света.

Как отмечалось выше, родопсин имеет красный (пурпурный) свет, который ему придает цис-ретиная. Транс-ретиная практически бесцветен. Поэтому при освещении родопсин обесцвечивается.

Последующая регенерация родопсина, то есть связывание альдегида с опсином, является довольно сложным процессом, так как требует превращения 11-транс-ретиная в 11-цис-ретиная. Такое превращение может протекать двумя путями: в темноте и на свету. В темноте восстановление родопсина протекает сравнительно медленно и включает стадии перевода:

- 1) 11-транс-ретиная в 11-транс-ретинол, с участием алкогольдегидрогеназы;



- 2) 11-транс-ретинола в 11-цис-ретинол;
- 3) 11-цис-ретинола в 11-цис-ретиная.

Регенерация исходного пигмента на свету протекает довольно быстро с участием ретинализомеразы через стадию 11-транс-ретиная  $\leftrightarrow$  11-цис-ретиная. Далее цис-ретиная вновь комплексуется с опсином. Образование комплекса 11-цис-ретиная с опсином протекает без участия ферментов.

Путь регенерации родопсина на свету поддерживается через фонды ретинола в пигментном эпителии, обновление которых обеспечивается транспортом ретинола, хранящегося в печени. В экстремальных случаях недостатка витамина А его запасы в печени истощаются и, хотя снабжение сетчатки поддерживается до последней возможности, в конце концов, может возникнуть его дефицит. В результате организму не удастся регенерировать зрительный пигмент, наступает слепота, вначале обратимая, а при длительном дефиците ретинола – переходящая в постоянную из-за денатурации опсина, нестабильного в свободном состоянии.

Прежде всего, ретинол является структурным компонентом клеточных мембран, поэтому одной из составляющих функции витамина А является его участие в процессах пролиферации и дифференцировки различных типов клеток. Он регулирует рост и дифференцировку клеток эмбриона и молодого организма, а также деление и дифференцировку быстро пролиферирующих тканей, в первую очередь, эпителиальных клеток, особенно эпидермиса и железистого эпителия, вырабатывающего слизистый секрет, за счет контроля синтеза белков цитоскелета. Недостаток витамина А приводит к нарушению синтеза гликопротеинов (точнее, реакций гликозилирования, т. е. присоединения углеводного компонента к белку), что проявляется потерей защитных свойств слизистых оболочек. Ретиноевая кислота, обладая гормоноподобным действием, регулирует экспрессию генов некоторых рецепторов факторов роста, при этом она предупреждает метаплазию железистого эпителия в плоский ороговевающий.

При дефиците витамина А происходит кератинизация железистого эпителия различных органов, что нарушает их функцию и способствует возникновению тех или иных заболеваний. Это связано с тем, что одна из основных функций барьерной защиты – механизм клиренса не справляется с инфекцией, так как нарушен процесс созревания и физиологической десквамации, а также и процесс секретовыделения. Все это ведет к развитию циститов и пиелитов, ларинготрахеобронхитов и пневмоний, инфекций кожи и других заболеваний.

Витамин А необходим для синтеза хондроитинсульфатов костной и других видов соединительной ткани, при его дефиците нарушается рост костей.

Витамин А принимает участие в синтезе стероидных гормонов (включая прогестерон), сперматогенезе, является антагонистом тироксина – гормона щитовидной железы. Вообще в настоящее время большое внимание в мировой литературе уделяется производным витамина А – ретиноидам. Полагают, что их механизм действия сходен со стероидными гормонами. Ретиноиды действуют на специфические рецепторные белки в клеточных ядрах. Далее такой лиганд-рецепторный комплекс связывается со специфическими участками ДНК, которые контролируют транскрипцию специальных генов.

Витамин А и, особенно, каротиноиды являются важнейшими компонентами антиоксидантной защиты организма. Наличие сопряженных двойных связей в молекуле ретинол способствует взаимодействию его со свободными радикалами различных типов, в том числе и со свободными радикалами кислорода. Эта важнейшая особенность витамина позволяет считать его эффективным антиоксидантом.

Антиоксидантное действие ретинола проявляется также в том, что он значительно усиливает антиоксидантное действие витамина Е. Вместе с токоферолом и витамином С он активирует включение селена в состав глутатионпероксидазы (фермента, обезвреживающего перекиси липидов). Витамин А способствует поддержанию SH-групп в восстановленном состоянии (SH-группам многообразного класса соединений также присуща антиоксидантная функция). В частности, препятствуя окислению SH-содержащих белков и образованию в них поперечных S-S-сшивок в составе кератина, ретинол тем самым уменьшает степень кератинизации эпителия (усиление кератинизации кожи приводит к развитию дерматита и раннему старению кожи). Однако витамин А может проявлять себя и как прооксидант, так как он легко окисляется кислородом с образованием высокотоксичных перекисных продуктов. Полагают, что симптомы гипервитаминоза А как раз и обусловлены его прооксидантным действием на биомембраны, особенно усиливается процесс перекисного окисления липидов в лизосомных мембранах, к которым витамин А проявляет выраженную тропность. Витамин Е, предохраняя ненасыщенные двойные связи ретинола от окисления и образования вследствие этого свободнорадикальных продуктов самого ретинола, препятствует проявлению его прооксидантных свойств. Необходимо отметить и синергичную с токоферолом роль аскорбиновой кислоты в этих процессах.

Антиоксидантное действие витамина А и β-каротина играет важную роль в предотвращении заболеваний сердца и артерий, он обладает защитным действием у больных стенокардией, а также повышает содержание в крови «полезного» холестерина (ЛПВП). Они защищают мембраны клеток мозга от разрушительного действия свободных радикалов, при этом β-каротин нейтрализует самые опасные виды свободных радикалов: радикалы полиненасыщенных кислот и радикалы кислорода. Будучи мощными антиоксидантами, витамин А являются средствами профилактики и лечения раковых заболеваний, в частности, препятствуя повторному появлению опухоли после операций.

Наиболее мощным антиоксидантным действием обладает содержащийся в красном вине и арахисе каротиноид – резерватол. Ликопин, которым богаты помидоры, отличается от всех каротиноидов выраженным тропизмом к жировой ткани и липидам, ему присущ антиоксидантный эффект в отношении липопротеидов, некоторое антитромбогенное действие.

Кроме того, это самый «сильный» каротиноид в отношении защиты от рака, особенно рака молочной железы, эндометрия и простаты.

Лютеин и зеаксantin – главные каротиноиды, защищающие наши глаза: они способствуют предупреждению катаракты, а также снижают риск дегенерации желтого пятна, которая в каждом третьем случае является причиной слепоты. При авитаминозе витамина А развивается кератомалиция.

**Иммунотропное действие.** Витамин А необходим для нормального функционирования иммунной системы и является неотъемлемой частью процесса борьбы с инфекцией. Применение ретинола повышает барьерную функцию слизистых оболочек. За счет ускоренной пролиферации клеток иммунной системы увеличивается фагоцитарная активность лейкоцитов и других факторов неспецифического иммунитета.  $\beta$ -Каротин значительно увеличивает активность макрофагов, поскольку в них идут специфические перекисные процессы, требующие большого количества антиоксидантов. Макрофаги помимо фагоцитоза, осуществляют презентацию антигена и стимулируют функцию лимфоцитов. Существует множество публикаций, касающихся влияния  $\beta$ -каротина на увеличение количества Т-хелперов. Наибольший эффект показан у лиц (людей и животных), испытывающих стресс (неправильная диета, заболевания, пожилой возраст). У полностью здоровых организмов эффект часто минимальный или отсутствует. Это связано, в том числе с ликвидацией пероксидных радикалов тормозящих процессы пролиферации Т-клеток. По аналогичному механизму под воздействием витамина А стимулируется и выработка антител плазматическим клетками.

Иммуноактивное действие витамина А связано еще и с влиянием его на арахидоновую кислоту и её метаболиты. Предполагается, что бета-каротин подавляет производство продуктов арахидоновой кислоты (относится к омега-жирным кислотам), за счёт этого ингибирует выработку простагландина  $E_2$  (липидное физиологически активное вещество). Простагландин  $E_2$  является супрессором НК-клеток, снижая его содержание, бета-каротин усиливает активность НК-клеток и стимулирует их пролиферацию.

Считается, что витамин А защищает от простуд, гриппа и инфекций дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевых путей. Наличие в крови витамина А является одним из главных факторов, ответственных за то, что дети в более развитых странах гораздо легче переносят такие инфекционные заболевания как корь, ветряная оспа, тогда как в странах с низким уровнем жизни намного выше смертность от этих «безобидных» вирусных инфекций. Обеспеченность витамином А продлевает жизнь даже больным СПИДом.

**Распространенность в природе и потребность.** Витамин А и каротиноидные провитамины имеют широкое распространение в природе. Ви-

тамин А поступает в организм главным образом с пищей животного происхождения (печень рыб, особенно трески, палтуса, морского окуня; свиная и говяжья печень, желток яиц, сметана, молоко), в продуктах растительного происхождения он не встречается.

Растительные продукты содержат предшественник витамина А – каротин. Поэтому частично обеспечение организма витамином А происходит за счет растительных продуктов, если в организме не нарушен процесс превращения пищевых каротиноидов в витамин А (при патологии желудочно-кишечного тракта). Провитамины находятся в желтых и зеленых частях растений: особенно богата каротином морковь; удовлетворительные источники каротина - свекла, томаты, тыква; в небольшом количестве содержатся в зеленом луке, петрушке, спарже, шпинате, красном перце, черной смородине, чернике, крыжовнике, абрикосах (табл. 1). Каротин спаржи и шпината обладает в два раза большей активностью, чем каротин моркови, так как каротин зеленых овощей активнее каротина оранжевых и красных овощей и фруктов.

Таблица 1

**Содержание витамина А и каротиноидных провитаминов  
в пищевых продуктах (мкг/г)**

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание каротина
Жир печени палтуса	25000	Петрушка листья	100
Печень баранья	200	Морковь красная	80 – 120
Жир печени трески	62 – 375	Абрикосы	50 – 100
Яйцо желток	25 – 150	Тыква	50
Масло сливочное	2 – 125	Лук зеленый	0,16 – 0,26
Мясо крупного рогатого скота	1,2 – 12,5	Томаты красные	12 – 15
Молоко	0,4 – 4,5	Кукуруза желтая	10 – 20
Яйцо белок	следы	Картофель	6 – 42
Капуста	0,37	Рожь	следы

Суточная потребность в витамине А составляет для взрослого человека – 1,0 мг (по каротину) или 3300 МЕ, для беременных – 1,25 мг (4125 МЕ), для кормящих грудью – 1,5 мг (5000 МЕ). При этом не менее 1/3 суточной потребности ретинола должно поступать в организм в готовом виде; остальная часть может покрываться за счет употребления желтых растительных пигментов – каротинов и каротиноидов.

### 1.1.2. Витамин Д (кальциферол)

Витамин D известен как витамин, связанный с развитием рахита. Упоминание о рахите встречается еще в 1650 г. Модель витамина была предложена в 1919 г., синтезирован в 1932 г.

**Химическая природа и биологически активные формы витамина D.** Витамин D – групповое обозначение нескольких веществ, относящихся по химической природе к стеринам. Витамин D – циклический ненасыщенный высокомолекулярный спирт – эргостерин.

Имеется несколько витамеров витамина D. Среди них наиболее активны эргокальциферол (D<sub>2</sub>), холекальциферол (D<sub>3</sub>), дигидроэргокальциферол (D<sub>4</sub>). Витамин D<sub>2</sub> образуется из растительного предшественника (провитамина D) – эргостерина. Витамин D<sub>3</sub> – из 7-дегидрохолестерина (синтезируется в коже человека и животных) после облучения ультрафиолетовым светом. Витамин D<sub>3</sub> биологически наиболее активен.

Менее активные витамеры витамина D – D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>7</sub> – образуются при облучении ультрафиолетом растительных предшественников (соответственно дигидроэргостерина, 7-дегидроситостерина, 7-дегидростигмастерина и 7-дегидрокампестерина). Витамин D<sub>1</sub> в природе не встречается. Биологически активные формы эрго- и холекальциферолов образуются в ходе метаболизма (рис. 4).

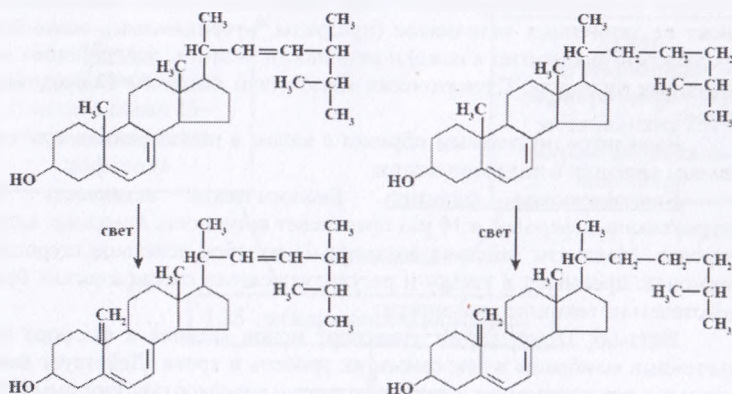


Рис. 4. Образование биологически активных форм витамина D.

**Метаболизм.** Пищевые кальциферолы всасываются в тонком кишечнике при участии желчных кислот. После всасывания они транспортируются в составе хиломикронов (60-80%), часть в комплексе с  $\alpha_2$ -гликопротеидами в печень. Сюда же с кровью поступает и эндогенный холекальциферол.

В печени в эндоплазматическом ретикулуме холекальциферол и эргокальциферол подвергаются гидроксированию с помощью 25-гидроксилазы холекальциферола. В результате образуются **25-гидроксихолекальциферол и 25-гидроксиэргокальциферол**, их принято считать основной транспортной формой витамина D. С кровью они переносятся в составе специального кальциферол-связывающего белка плазмы к почкам, где с участием фермента 1- $\alpha$ -гидроксилазы кальциферолов образуются **1,25-дигидроксикальциферолы**. Они и являются активной формой витамина D, обладающей “гормоноподобным” действием – **кальцитриол**, который регулирует обмен кальция и фосфора в организме. У людей витамин D<sub>3</sub> более эффективен в повышении уровня сывороточного 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D, чем витамин D<sub>2</sub>.

В клетках витамин D<sub>3</sub> локализуется в мембранах и субклеточных фракциях – лизосомах, митохондриях, ядре. В тканях витамин D не накапливается, за исключением жировой ткани. Как 25-гидроксивитамина D, так и 1,25-дигидроксивитамина D, распадаются путем катализа при участии фермента 24-гидроксилазы. Этот процесс происходит в различных органах и тканях. В целом же количество циркулирующего в крови витамина D зависит от экзогенных источников (продукты, нутрицевтики), эндогенного продуцирования (синтез в коже) и активности энзимов, участвующих в метаболизме витамина. Схематически метаболизм витамина D представлен на рис. 5.

Выводится он главным образом с калом в неизменном или окисленном виде или в виде конъюгатов.

**Биологические функции.** Биологическая активность 1,25-гидроксикальциферолов в 10 раз превышает активность исходных кальциферолов. Механизм действия витамина D подобен действию стероидных гормонов: проникает в клетку и регулирует синтез специфических белков действием на генетический аппарат.

Витамин D регулирует транспорт ионов кальция и фосфора через клеточные мембраны и тем самым их уровень в крови. Действует как синергист с паратгормоном и как антагонист с тиреокортикотропным гормоном. Эта регуляция основана, по крайней мере, на трех процессах, в которых участвует витамин D:

**1. Стимулирует всасывание ионов кальция и фосфата через эпителий слизистой тонкого кишечника.** Всасывание кальция в тонком кишечнике происходит путем облегченной диффузии с участием специального кальций-связывающего белка (CaCB – кальбиндин D) и активного

транспорта с помощью  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы. 1,25-Дигидроксиальциферолы индуцируют образование СаСБ и белковых компонентов  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы клеток слизистой тонкого кишечника. Кальбиндин D располагается на поверхности слизистых и благодаря своей высокой способности связывать  $\text{Ca}^{2+}$ , облегчает его транспорт внутрь клетки. В кровотоке из клетки  $\text{Ca}^{2+}$  поступает при участии  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы.

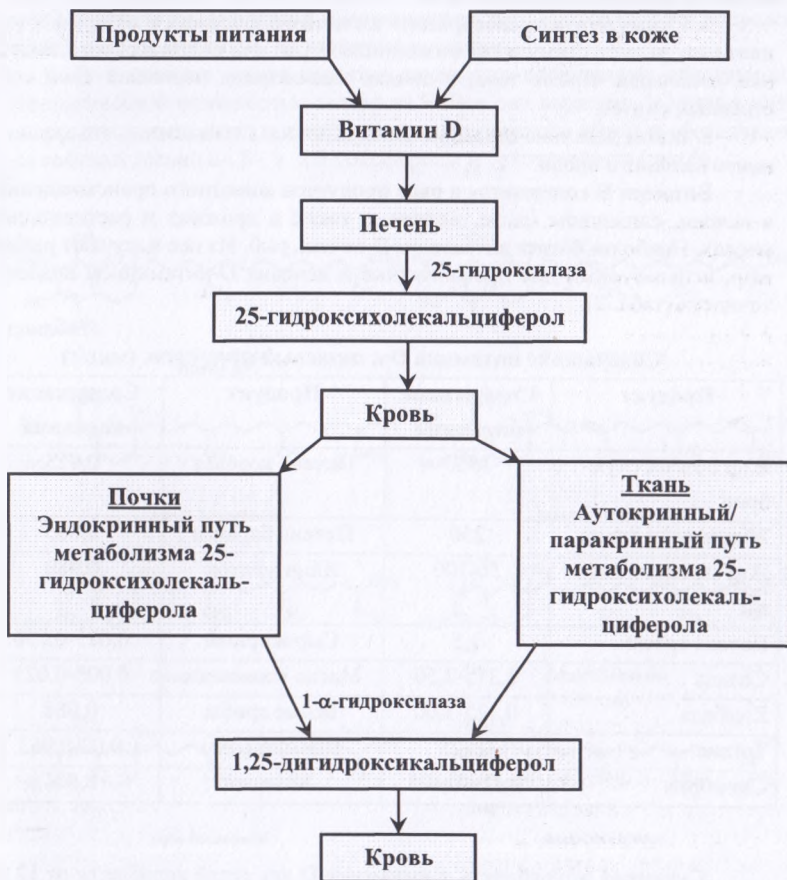


Рис. 5. Схема метаболизма витамина D.

**2. Стимулирует** (совместно с паратгормоном) мобилизацию кальция из костной ткани. Связывание кальцитриола с остеобластами увеличивает образование щелочной фосфатазы и Са-связывающего белка остеокальцина, также способствует освобождению  $Ca^{+2}$  из глубоких апатитных слоев кости и отложению его в ростковой зоне. При высокой концентрации кальцитриол стимулирует резорбцию  $Ca^{+2}$  и неорганического фосфора из кости, действуя на остеокласты.

**3. Стимулирует реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах**, за счет стимуляции витамином D  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы мембран почечных канальцев. Кроме того, в почках кальцитриол подавляет свой собственный синтез.

В целом действие витамина D выражается в повышении содержания ионов кальция в крови.

Витамин D содержится в ряде продуктов животного происхождения: в печени, сливочном масле, молоке, а также в дрожжах и растительных маслах. Наиболее богата витамином D печень рыб. Из нее получают рыбий жир, используемый для профилактики и лечения D-витаминной недостаточности (табл. 2).

Таблица 2  
Содержание витамина D в пищевых продуктах (мкг/г)

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание каротина
Жир печени скумбрии	1500	Печень коровья	0,025
Жир печени карпа	250	Печень баранья	0,005
Жир печени камбалы	50-100	Яйцо желток	0,080
Печень трески	1,5	Сыр жирный	0,025-0,050
Сельдь	0,375-2,50	Масло сливочное	0,008-0,025
Камбала	0,125-1,00	Белые грибы	0,088
Треска	0,125	Шампиньоны	0,02-0,063
Скумбрия	0,125-0,175	Молоко	0,001

Суточная потребность в витамине D для детей колеблется от 12 до 25 мкг (500-1000 ME). Для взрослого человека нужны в десятки раз меньшие количества, чем для детей.

### 1.1.3. Витамин Е (токоферол)

Открыт Эвансом в 1922 г. Токоферол – способствующий родам (tocos – роды, rheo – производить).

**Химическая природа и биологически активные формы витамина Е.** К витамину Е относятся метильные производные токола и токотриенола. По строению они очень близки. В их структуре имеется ароматический спирт токол и боковая изопреноидная цепь, которая у токоферолов полностью гидрирована, а у токотриенолов нет.

В настоящее время известно несколько соединений, обладающих биологической активностью витамина Е. Все они выделены в чистом виде из растительных масел или получены синтетическим путем и обозначаются соответственно  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -токоферолы и токотриенолы (рис.6).

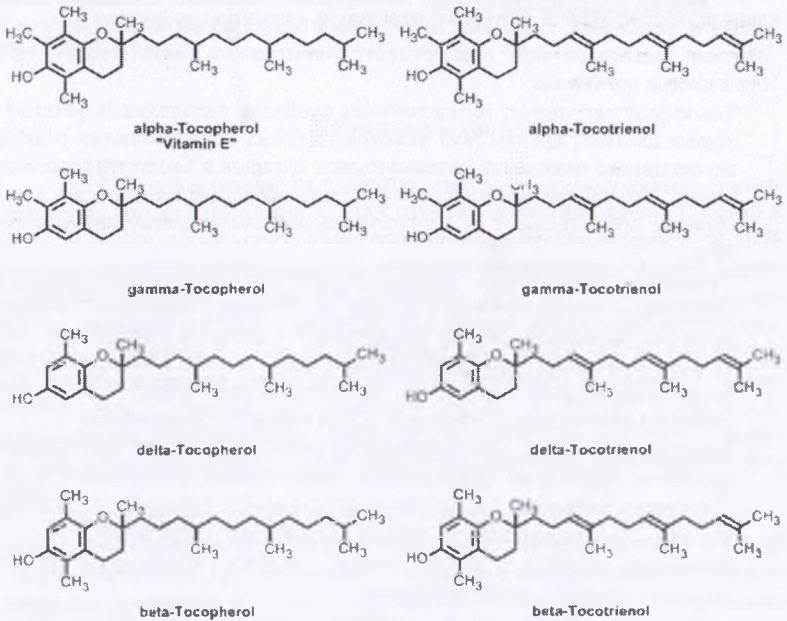


Рис. 6. Витамин Е (токоферолы).

Самым активным является –  $\alpha$ -токоферол, с которым обычно отождествляют Е-витаминную активность.

**Метаболизм.** Для всасывания пищевого токоферола необходимо присутствие липидов в качестве растворителей и желчных кислот как эмульгаторов. Всасывание происходит в тонком кишечнике путем простой диффузии, затем в составе хиломикронов витамины транспортируются через лимфатические пути в кровь и с липопротеидами крови – в органы и ткани.

В клетках токоферол включается в состав мембран, где он и концентрируется. Наибольшее количество токоферола организма сосредотачивается в жировой ткани, печени и скелетных мышцах.

Не всасавшийся токоферол выводится с калом, а продукты его метаболизма в виде токофероновой кислоты и ее водорастворимых глюкуронидов с мочой.

**Биологические функции.** Токоферолы являются наиболее активными и, возможно, главными природными жирорастворимыми антиоксидантами, благодаря чему обеспечивает стабильность биологических мембран клеток организма.

- Токоферол регулирует интенсивность свободно радикальных реакций в живых клетках, препятствуя развитию цепных неуправляемых реакции пероксидного окисления ненасыщенных липидов в биологических мембранах. Он разрушает наиболее реактивные формы кислорода и таким образом предохраняют от окисления полиненасыщенные жирные кислоты.
- Существует прямая связь между витамином Е и тканевым дыханием и обратная – между его содержанием и степенью окисления липидов. Имеется взаимосвязь между токоферолом и селеном в регуляции перекисного окисления липидов, поскольку селен является кофактором глутатионпероксидазы – фермента, обеспечивающего защиту мембран от действия пероксидных радикалов, в том числе и в эритроцитах.
- Имеются данные об участии токоферолов в транспорте электронов и протонов, в регуляции транскрипции генов, в метаболизме убихинонов.
- Токоферол повышает биологическую активность витамина А, защищая его ненасыщенную боковую цепь от пероксидного окисления.
- Возможно, имеются и другие стороны действия токоферола и его производных, но пока они не раскрыты.

Источники токоферола для человека – растительные масла: подсолнечное, кукурузное, хлопковое, оливковое. Особенно высоко его содержание в масле, полученном из зародышей пшеницы. Продукты животного происхождения, в том числе молочные, бедны токоферолом (табл. 3).

Таблица 3

Содержание  $\alpha$ -токоферола в пищевых продуктах (мг%)

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание каротина
Кукурузное масло	160	Яйца	0,46
Пшеничное масло	100	Томаты	0,22
Льняное масло	23	Дрожжи пекарские	0,40
Маргарин	5,7	Молоко	0,04-0,08
Масло сливочное	1,9	Рис полированный	0,35
Пшеница	1,11	Картофель	0,05
Морковь	0,55		

Суточная потребность взрослого человека в токофероле примерно 2050 мг.

## 1.1.4. Витамин К (нафтохиноны)

В 1929 году в опытах на цыплятах, которых кормили пищей, лишенной жира, датский биохимик Х. Дам отметил появление кровоизлияний в коже, мышцах и слизистых оболочках пищеварительного тракта. В 1936 году он смог точно установить, что причиной кровоточивости является пониженная способность крови к свертыванию. Впервые витамин был выделен из люцерны в 1939 г в лаборатории Каррера, его назвали филлохином или витамином  $K_1$ . В то же году Бинклеем и Дойзи был получен витамин  $K_2$ . Исследование химической природы витаминов К привело к заключению, что в основе их молекулы лежит структура 2-метил-1,4-нафтохинона. За исследования структуры витамина К и его биологического действия Дам и Дойзи в 1943 году были удостоены Нобелевской премии.

**Химическое строение.** Витамин К по химической природе является хиноном с боковой изопреноидной цепью (нафтохинон). Существует два типа нафтохинонов или витаминов К – филлохиноны (витамины  $K_1$ ) и менахиноны (витамины  $K_2$ ) (рис. 7). Витамин  $K_2$  представлен несколькими формами, отличающимися по длине изопреноидной цепи. Выделены производные с боковой цепью из 20, 30 и 35 углеродных атомов.

Филлохиноны (ФХ) и их производные содержатся в растениях (выделены из люцерны) и поступают с пищей, а менахиноны (МХ) образуются кишечными бактериями или в ходе метаболизма нафтохинонов в тканях организма (выделены из костной муки). Активность  $K_1$  в 2 раза ниже ак-

тивности К<sub>2</sub>. Кроме природных витаминов К, в настоящее время известен ряд производных нафтохинона, обладающих антигеморрагическим действием, которые получены синтетическим путем. К их числу относятся синтетические витамины К<sub>3</sub>-К<sub>7</sub>. В 1943 г. А.В. Паллади и М.М. Шемякин синтезировали дисульфидное производное 2-метил-1,4-нафтохинона, получившее название викасола, который применяется в медицинской практике в качестве заменителя витамина К.

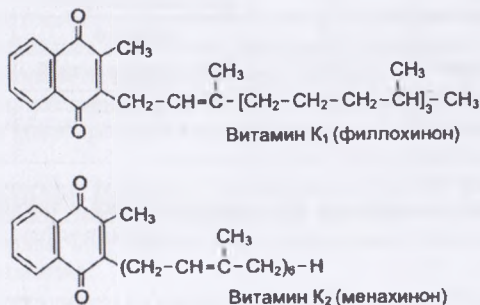


Рис. 7. Витамин К (нафтохиноны).

**Физико-химические свойства.** Витамин К<sub>1</sub> представляет собой светло-желтое масло, которое кристаллизуется при температуре -20° и кипит при 115-145° в вакууме. Это вещество растворимо в хлороформе, диэтиловом эфире, этиловом спирте и других органических растворителях. Его растворы поглощают УФ лучи. Так, в петролейном эфире максимумы адсорбции находятся при длине волны равной 243, 249, 261, 270 и 325 нм. В этом ряду наибольшую оптическую плотность витамин К проявляет при λ = 249 нм.

Витамин К<sub>2</sub> – желтый кристаллический порошок с температурой плавления 54°, растворяющийся в органических растворителях. Он имеет адсорбционные спектры, сходные с таковыми витамина К<sub>1</sub>, но менее интенсивно поглощает УФ лучи. Например, в петролейном эфире максимум его поглощения находится при 248 нм и составляет 295 нм.

Витамин К<sub>3</sub> представляет собой лимонно-желтое кристаллическое вещество с характерным запахом. Температура плавления 160°. Он слабо растворим в воде, что обусловлено отсутствием в его молекуле длинной углеводородной цепи.

Витамины К обладают способностью к окислительно-восстановительным реакциям. На этой способности основано их количественное определение полярографическим методом.

**Метаболизм.** Для всасывания пищевого витамина К в тонком кишечнике необходимы желчные кислоты и панкреатическая липаза, водорастворимые препараты витамина К в них не нуждаются. Транспорт всосавшегося витамина К осуществляется хиломикронами вместе с липидами. В плазме крови витамин К может связываться с альбумином. Депонируется в печени, селезенке и сердце.

В метаболически активных тканях и тканях, использующих витамин К, особенно в микросомах печени, функционирует цикл его превращений (рис. 8). Витамин К в форме хинона подвергается восстановлению при участии тиолчувствительной флавопротеидной системы до гидрохинона, который карбоксилирует при участии  $\text{CO}_2$   $\gamma$ -карбоксильный углерод глутаминовой кислоты в ряде белков (например, протромбин). Образующийся в данной реакции 2,3-эпоксид при участии соответствующего фермента восстанавливается до исходного витамина К в форме хинона. Оба процесса ингибируются варфарином.

Конечные продукты превращения витамина К выделяются с мочой.



Рис. 8. Внутриклеточные превращения витамина К и эффекты варфарина (цит. по Shenken A. et al., 2006).

**Биологические функции.**

Витамин К регулирует в организме процессы свертывания крови, участвуя в синтезе и активации компонентов свертывающей системы – ви-

тамин К-зависимых факторов: фактора II (протромбина), фактора VII (проконвертина), фактора IX (факте Кристмаса), фактора X (фактора Стюарта). Витамин К участвует в превращении препротромбина – в протромбин. Этот процесс происходит в печени. Витамин К стимулирует  $\gamma$ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в молекуле протромбина, активируя микросомальную карбоксилазу (то есть выступает как кофермент). Образовавшийся протромбин связывается с фосфолипидами через ионы  $Ca^{2+}$  и подвергается ферментативному расщеплению с образованием тромбина. Последний автоматически запускает систему свертывания крови с образованием фибринового сгустка. Влияние продуктов, содержащих значительные количества витамина К необходимо учитывать при подборе доз непрямых антикоагулянтов (варфарина), так как эффект последних может быть ослаблен.

Витамин К стимулирует окислительное фосфорилирование в анаэробных условиях в присутствии витаминов  $B_2$ , аскорбиновой кислоты и ионов  $Mg^{2+}$ . Витамин К необходим для работы фосфотрансфераз, гексокиназ, мышечной АТФ-азы. Участвует в обмене АТФ и креатинфосфата. Оказывает анаболическое действие, что проявляется увеличением массы тела, улучшением минерализации костей. Усиливает действие стероидных гормонов.

**Распространенность в природе и потребность.** Источником витамина К являются растительные (капуста, шпинат, отчасти корнеплоды и фрукты) и животные продукты (печень) (табл. 4). Кроме того, он синтезируется бактериями тонкого кишечника (например, *Escherichia coli*).

Таблица 4  
Содержание витамина К в пищевых продуктах (мкг%)

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание каротина
Печень свиная	0,80	Шпинат	4,40
Яйцо	0,08	Морковь	3,20
Жир печени трески	62 – 375	Капуста	3,20
Яйцо желток	25 – 150	Томаты	0,40 – 0,80
Молоко	следы	Картофель	0,16
Пшеница	0,06	Тыква	50

Суточная потребность в витамине К взрослого человека составляет примерно 2 мг.

## 1.2. Водорастворимые витамины

К водорастворимым витаминам относятся:

- витамин В<sub>1</sub> (антиневритный);
- витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин);
- витамин В<sub>3</sub> (пантотеновая кислота);
- витамин В<sub>5</sub> (антипеллагрический);
- витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин, антидермитный);
- витамин В<sub>9</sub> (фолиевая кислота, антианемический витамин);
- витамин В<sub>12</sub> (антианемический витамин);
- биотин (витамин Н, фактор роста для грибов, дрожжей и бактерий, антисеборейный);
- витамин С (аскорбиновая кислота, антискорбутный);
- витамин Р (биофлавоноиды, витамин проницаемости).

Все водорастворимые витамины в организме образуют биологически активную форму:

- витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> – путем фосфорилирования;
- витамины РР, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, пантотеновая кислота – соединяясь с аденином и образуя нуклеотиды;
- витамин С, фолиевая кислота – путем соединения с атомами Н<sub>2</sub> (восстанавливаясь).

### 1.2.1. Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)

Витамин В<sub>1</sub>, (тиамин, антиневритный) был первым кристаллическим витамином, выделенным К. Функом в 1912 г. Позже был осуществлен его химический синтез. Наряду с аминогруппой витамин В<sub>1</sub>, содержит атомы серы, поэтому он был назван тиаминном.

**Химическое строение.** В основе формулы витамина В<sub>1</sub> лежат два кольца пиримидина и тиазола, соединенные метиленовой группой (-СН<sub>2</sub>-). Активная форма образуется путем фосфорилирования тиамин в присутствии АТФ с образованием сначала тиаминмонофосфата, а затем – **тиаминдифосфата (ТДФ)** или **кокарбоксылазы** (рис. 9).

#### **Физико-химические свойства.**

В кристаллическом виде тиамингидрохлорид имеет вид бесцветных ил хорошо растворимых в воде (1 г/мл), ледяной уксусной кислоте, этиловом спирте, но не растворимых в хлороформе, бензоле, диэтиловом эфире, ацетоне. Водные растворы тиамин имеют кислую реакцию (рН 1% водного раствора составляет 3,58).

Витамин В<sub>1</sub> чувствителен к действию восстановителей. Продукты восстановления тиамин биологически неактивны. Тиамин неустойчив к действию солнечного света. Под действием ультрафиолетовых лучей он

распадается, теряя биологическую активность. Термолабилен, нагрев в течение 15 минут при 120° С вызывает его полное разрушение. Термическая обработка пищи ведет к разрушению витамина.

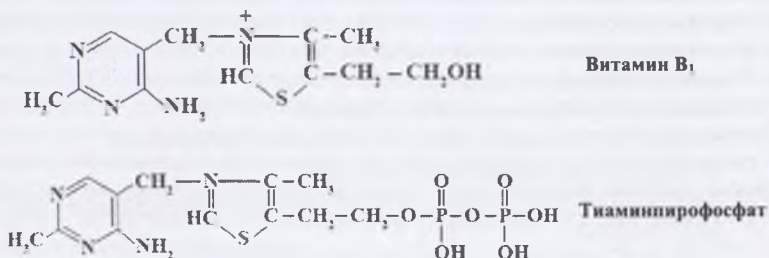


Рис. 9. Химическая структура витамина В<sub>1</sub> (тиамина) и тиаминпирофосфата.

**Метаболизм.** В пищеварительном тракте различные формы пищевого тиамин подвергается гидролизу с образованием свободного тиамин, который как путем простой диффузии, так и активного транспорта всасывается в тонком кишечнике. Часть тиамин расщепляется тиаминазой кишечных бактерий. При физиологических концентрациях, которые создаются в просвете кишечника человека и составляют ниже 2 мкМ, тиамин адсорбируется клетками эпителия с помощью опосредованного белком-переносчиком процесса. Этот процесс не зависит от ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> и протекает по механизму тиамин/H<sup>+</sup>-антипорта. При более высоких концентрациях (> 2 мкМ) тиамин попадает в энтероциты главным образом в результате пассивной диффузии. Описанные свойства характерны и для систем транспорта тиамин в других органах и тканях млекопитающих.

Всасывание тиамин лимитировано – за сутки усваивается около 2 – 5 мг (максимум до 15 мг), поэтому прием его в больших дозах нецелесообразен. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта всасывание тиамин снижается, и требуется парентеральное введение препарата.

Всавшийся витамин поступает в печень (главное депо), где фосфорилируется – присоединяется пирофосфат (-Р-Р) с помощью фермента тиаминфосфокиназы до тиаминдифосфата (тиаминпирофосфата). Параллельно в небольшом количестве образуются тиаминмонофосфат и тиаминтрифосфат. Но основной активной формой витамина В<sub>1</sub> является тиаминдифосфат – тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза). При парентеральном введении больших доз тиамин В<sub>1</sub>, активность фермента тиаминфосфокиназы может снизиться. Считается доказанным, что в тканях млекопитающих

щих тиаминмонофосфат образуется исключительно при гидролизе тиаминдифосфата. Никаких специализированных путей или ферментов биосинтеза монофосфата в клетках не обнаружено.

Часть свободного тиаминина, не задержавшаяся в печени, поступает в общий кровоток и проникает в другие органы и ткани, где также фосфорилируется. Через гематоэнцефалический барьер тиамин и тиаминмонофосфат проникают с помощью активного транспорта. Тиаминмонофосфат может также поглощаться клетками других тканей при участии переносчика восстановленного фолата.

Тиаминдифосфат, синтезированный *de novo*, занимает центральное положение в метаболизме фосфорных эфиров тиаминина в клетке. Основная его масса транспортируется в митохондрии, где включается в пируват- и 2-оксоглутаратдегидрогеназные комплексы, а также дегидрогеназный комплекс  $\alpha$ -кетокислот с разветвленной цепью. Другая часть связывается с цитозольной транскетолазой. Транспорт тиаминдифосфата в митохондрии печени крыс опосредован белком-переносчиком с  $K_m$  20 мкМ. В матриксе митохондрий свободный кофермент может гидролизироваться тиаминдифосфатазой, а образующийся при этом тиаминмонофосфат транспортируется обратно в цитозоль, где подвергается дальнейшему расщеплению до тиаминина. Биосинтез аденилированного тиаминтрифосфата в клетках осуществляется из АДФ (АТФ) и тиаминдифосфата под действием растворимого фермента, который проявляет абсолютную зависимость от катионов двухвалентных металлов ( $Mn^{2+}$  или  $Mg^{2+}$ ) и присутствия низкомолекулярного активатора.  $K_m$  тиаминтрифосфат-аденилилтрансферазы для тиаминдифосфата составляет 7,1 мМ. В катаболизме аденилированного тиаминтрифосфата участвует мембраносвязанная гидролаза, расщепляющая его до тиаминдифосфата и АМФ. Предполагается, что аденилированный тиаминтрифосфат участвует в каком-то пока еще неизвестном регуляторном процессе. Нельзя также исключать и такой вариант, что данное соединение служит формой сохранения тиаминдифосфата (и АМФ) в периоды, когда процессы распада преобладают над конструктивным метаболизмом. На рис. 10 схематично представлена схема метаболизма тиаминина в клетке.

Тиаминдифосфат частично связывается с соответствующими апоферментами в клетках, а частично находится в резервном состоянии, т.е. депонируется в тканях. Примерно половина (50-60%) всего тиаминина в организме содержится в мышцах, другая (40%) – во внутренних органах: преимущественно в печени, а также в почках, надпочечниках, головном мозге, сердце. Избыток витамина выводится с мочой. При потреблении тиаминина, превышающем 1 мг/сутки, выведение его с суточной мочой составляет 20-60%. При распаде коферментов тиаминина вновь образуется свободный тиамин, который вымывается в кровь и также выделяется с мочой.

**Биологические функции.** Участие тиамина в регуляции метаболизма тканей определяется ТПФ, который является составной частью ферментов, участвующих в промежуточном обмене.

ТПФ входит в состав двух сложных ферментных систем – пируват- и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов.

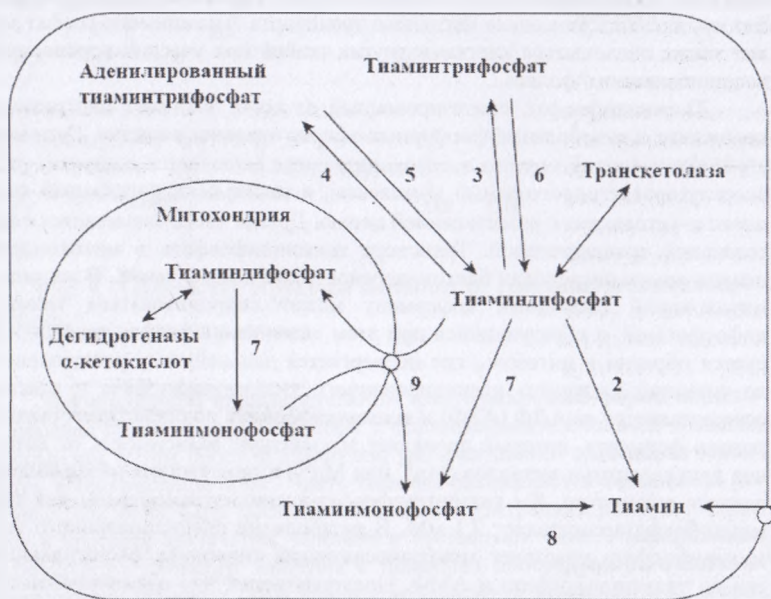


Рис. 10. Схема метаболизма фосфорилированных производных тиамина в клетке.

*Примечание:* 1 – белок-переносчик; 2 – тиаминпирофосфокиназа; 3 – тиаминдифосфокиназа (аденилаткиназа); 4 – тиаминдифосфоаденилтрансфераза; 5 – мембраносвязанная гидролаза; 6 – тиаминтрифосфатаза; 7 – тиаминдифосфатаза; 8 – тиаминмонофосфатаза; 9 – митохондриальный транспортер.

С его участием происходит **декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот** (пирувата, оксалоацетата,  $\alpha$ -кетоглутарата) цикла трикарбоновых кислот, окисление их в митохондриях с образованием энергии. При дефиците тиамина происходит изменение реакций цикла Кребса и гликолиза, снижается энергообразование, нарушается работа пентозофосфатного цикла, нарушается утилизация глюкозы, наблюдается накопление лактата, пирувата, ке-

тоновых тел, ведущее к развитию метаболического ацидоза. Как результат этого развиваются полиневриты.

При значительном снижении тиамин в тканях происходит накопление  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием  $\gamma$ -оксиглутаровой кислоты, которая оказывает кардиотоксическое действие (нарушение ритма). У грудного ребенка, получающего молоко с низким содержанием витамина В<sub>1</sub>, может нарушаться сердечная деятельность, вплоть до летального исхода. Поэтому очень важно для женщины получать достаточное количество витамина В<sub>1</sub> при беременности и кормлении грудью.

ТПФ является синергистом инсулина, входит в состав транскетолазы, которая как известно, обеспечивает деятельность неокислительной фазы пентозофосфатного цикла, являющегося главным источником НАДФН и единственным источником рибозо-5-фосфата в клетках. В составе транскетолазы ТПФ участвует в переносе гликоальдегидного радикала от кетосахаров на альдосахара.

ТПФ является коферментом пируватдекабоксилазы клеток дрожжей (при алкогольной ферментации).

Следовательно, ТПФ необходим для осуществления всех биохимических процессов, использующих НАДФН (биосинтез полиненасыщенных жирных кислот, стероидов, обезвреживании лекарств и ядов и т. д.) и рибозо-5-фосфат (синтез нуклеотидов, нуклеиновых кислот, нуклеотидных коферментов).

В мозговой ткани В<sub>1</sub> необходим для нормального обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина и серотонина. При дефиците тиамин, происходит нарушение функции ЦНС, что проявляется снижением памяти, нарушением сна, развитием симптомов шизофрении. При нарушении обмена тиаминпирофосфата в мозговой ткани наблюдается тугоухость, нистагм, атаксия, предрасположенность к инфекциям. Снижается интеллект, память, развивается сонливость, мышечная слабость. Может наступить паралич дыхательных мышц.

ТПФ участвует в декарбоксилировании глиоксиловой кислоты с образованием формильного остатка, необходимого для биосинтеза пуринов.

Существуют и другие, некоферментные функции тиамин. В частности, в нервной ткани содержится тиаминтрифосфат, который участвует в синаптической передаче нервных импульсов.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) в организме человека и животных не синтезируется. Суточная потребность в тиамине взрослого человека составляет около 1-3мг. Обычная смешанная диета содержит адекватное количество витамина В<sub>1</sub>.

Тиамином богаты продукты растительного происхождения: проростки пшеницы, овсяная мука, дрожжи, хлеб грубого помола, горох, фасоль, а также мясные продукты, с которыми он поступает в организм (табл. 5).

В мышцах и других тканях рыб содержится фермент тиаминаз (тиамингидролаза), расщепляющий тиамин (разрыв связей между кольцами пиримидина и тиазола), поэтому длительное кормление животных сырой рыбой может привести к гиповитаминозу (что часто встречается в питомниках по выращиванию лис и норок). Тиаминаз содержится также в листьях папоротников и хвощей.

Таблица 5  
Содержание витамина В<sub>1</sub> в продуктах питания (мг%)

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание витамина
Сердце	0,3	Картофель	0,02 – 0,08
Мозг	0,2	Рис неполированный	0,4
Мышцы	0,1 – 0,3	Рис полированный	0,08
Яйцо желток	0,2 – 0,4	Шпинат	0,25 – 0,30
Пшеница цельная	0,6	Капуста	0,16 – 0,26
Рыба (треска)	0,1	Морковь	0,12 – 0,16
Молоко	0,04	Яблоки	0,04 – 0,08
Дрожжи пекарские (на сухой вес)	2,7 – 6,6	Высшие сорта пше- ничной муки	Следы
Печень крупного рогатого скота	0,5 – 0,3	Дрожжи пивные (на сухой вес)	16,3 – 28,5

### 1.2.2. Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин)

Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин) впервые был выделен из молока и ряда других пищевых продуктов. В зависимости от источника получения витамин, называли по-разному, хотя по существу это было одно и то же соединение: лактофлавин (из молока), гепатофлавин (из печени), овофлавин (из белка яиц), вердофлавин (из растений). Химический синтез витамина В<sub>2</sub> был осуществлен в 1935 г. Р. Куном. Растворы витамина В<sub>2</sub> имеют оранжево-желтую окраску и характеризуются желто-зеленой флюоресценцией.

**Химическое строение.** В основе структуры витамина В<sub>2</sub> лежит сложное кольцо изоаллоксазина. Изоаллоксазин состоит из трех соединенных колец: ароматического (бензольного), пиразинового и пиримидинового – конденсированных в молекулу изоаллоксазина. В девятом положении кольца присоединен остаток пятиатомного спирта рибитола. Поэтому ви-

тамин В<sub>2</sub> часто называют рибофлавином, т.е. флавином, к которому присоединен спирт рибитол (рис. 11).

Активная форма витамина образуется путем фосфорилирования по рибитолу с образованием флавиномононуклеотида (ФМН) и присоединения АМФ с образованием флавинадениндинуклеотида (ФАД) (рис. 12).

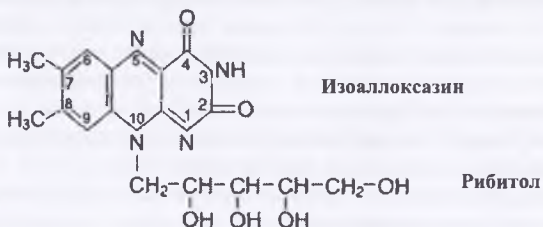


Рис. 11. Химическая структура рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>).

**Физико-химические свойства.** Витамин В<sub>2</sub> представляет собой вещество с желто-оранжевыми кристаллами в форме игл или пластинок. В воде растворим слабо (при 20° С в 100 мл воды растворяется 12 мг рибофлавина), растворимость увеличивается при нагревании (при 100° С в 100 мл воды растворяется уже 250 мг рибофлавина) и добавлении кислоты (в 30% HCl можно получить 18% раствор витамина). Еще менее он растворим в метиловом, этиловом и других спиртах. Практически не растворим в эфире, хлороформе, ацетате и бензоле.

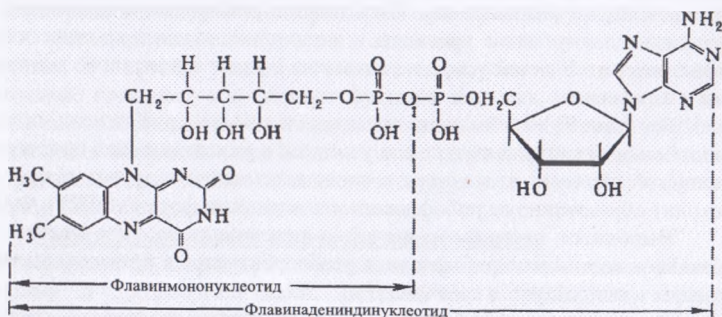


Рис. 12. Химическая структура ФМН и ФАД.

Водные растворы рибофлавина имеют зеленовато-желтую окраску с интенсивной желто-зеленой флюоресценцией, с максимумом флуоресценции при  $\lambda = 565$  нм, что связано с наличием в молекуле рибофлавина свободной аминогруппы ( $\text{NH}=\text{}$ ). Спектр поглощения водных растворов витамина  $\text{B}_2$  имеет несколько максимумов при  $\lambda = 447, 372, 265$  и  $220$  нм.

Рибофлавин устойчив к действию температуры, выдерживает нагрев при  $120^\circ \text{C}$  в течение 6 часов. Он весьма чувствителен к действию света, при облучении ультрафиолетовыми лучами быстро распадается с образованием биологически неактивных соединений (люмифлавин в щелочной среде и люмихром в нейтральной или кислой).

Люмифлавин – зелено-желтое вещество, растворяющееся в хлороформе и флюоресцирующее как и рибофлавин.

Люмихром – вещество желтого цвета, также растворяющееся в хлороформе, но не флюоресцирующее.

Важнейшим свойством рибофлавина является его способность к обратимому восстановлению. Присоединяя водород по месту двойных связей, окрашенный рибофлавин легко превращается в бесцветное лейкосоединение. Последнее, отдавая при соответствующих условиях водород, снова переходит в рибофлавин, приобретая окраску.

Таким образом, химические особенности строения витамина  $\text{B}_2$ , обусловленные этим строением свойства, определяют возможность участия витамина  $\text{B}_2$  в окислительно-восстановительных процессах.

**Метаболизм.** В пище рибофлавин находится преимущественно в составе ФМН и ФАД, связанных с белками.

Под влиянием пищеварительных ферментов происходит освобождение рибофлавина, который быстро всасывается путем активного транспорта и частично путем простой диффузии в тонком кишечнике. Всасывание витамина  $\text{B}_2$  не лимитировано. Всасывание рибофлавина замедляют различные воспалительные процессы в кишечнике, ахилия, хронический гастрит, энтерит. У детей усвоение витамина  $\text{B}_2$  идет значительно медленнее, чем у взрослых.

Витамин  $\text{B}_2$  максимально депонируется в миокарде, печени, почках и головном мозге, что связано с его участием в окислительных процессах. В слизистой оболочке кишечника и после всасывания в других тканях происходит образование из рибофлавина его активных форм – ФМН и ФАД.

Выводится частично с мочой в неизменном виде (около 9%), остальное количество рибофлавина реабсорбируется в проксимальных канальцах и используется повторно.

На выведение рибофлавина влияет множество факторов – поступление белка с пищей, физические нагрузки и др. При избыточном поступлении витамина в организм его экскреция с мочой возрастает, хотя линейной зависимости между этими двумя параметрами не наблюдается. При тирео-

токсикозе реабсорбция рибофлавина снижается и происходит повышенная потеря витамина с мочой.

При повышении концентрации рибофлавина в моче, она окрашивается в желтый цвет.

**Биологические функции.** Коферменты ФМН и ФАД являются простетическими группами ферментов и ряда других сложных белков – флавопротеинов.

Различают три типа химических реакций, катализируемых флавиновыми ферментами:

1. Реакции, в которых фермент осуществляет прямое окисление с участием молекулярного кислорода. К ферментам этого типа относятся **оксидазы** L- и D-аминокислот (глицинооксидаза, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза и др.), которые осуществляют окислительное дезаминирование аминокислот, окисление биогенных аминов, альдегидов и т.д. При этом возможно образование перекисей.
2. Дегидрирование (отщепление протонов и электронов) исходного субстрата или промежуточного метаболита. Ферменты этого типа – **дегидрогеназы** – играют главную роль в биологическом окислении (цикл трикарбоновых кислот, цитохромы,  $\beta$ -окисление жирных кислот, обмен пуринов, синтетические процессы с образованием белков и нуклеиновых кислот).
3. Реакции, характеризующиеся переносом электронов и протонов не от исходного субстрата, а от восстановленных пиридиновых коферментов с помощью синтетических акцепторов электронов при участии ферментов **диафораз**.

Рибофлавин поддерживает процессы фагоцитоза, влияет на морфологию и функцию центральной и вегетативной нервной системы, играет важную роль в поддержании нормальной зрительной функции глаза (входит в состав зрительного пурпура и защищает сетчатку от вредного воздействия УФ-лучей), участвует в синтезе эритропоетина и гемоглобина. Несколько повышает секреторную функцию желудка, участвуя в образовании соляной кислоты. Улучшает желчевыделение, облегчает всасывание углеводов в кишечнике, необходим для поддержания нормальной микрофлоры кишечника. Влияет на синтетическую и антиоксидантную функцию печени. Способствует инкреции инсулина.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Витамин В<sub>2</sub> широко распространен в природе, он синтезируется растениями и микроорганизмами. Встречается в свободном состоянии (например, в молоке, сетчатке) и в большинстве случаев в виде соединения с белком.

Суточная потребность в рибофлавине взрослого человека составляет 1,5 – 2,5 мг для женщин и 2,2 – 3,4 мг для мужчин. Для детей суточная потребность зависит от возраста (табл. 6).

При беременности, в период лактации, при усиленном УФ-облучении, работе в условиях низкой или, наоборот, высокой температуры, а также с возрастом потребность в витамине В<sub>2</sub> заметно повышается.

Таблица 6

**Суточная потребность в витамине В<sub>2</sub> у детей**

Возраст	Потребность (мг)	Возраст	Потребность (мг)
6 мес – 12 мес	0,6	7 – 10 лет	1,9
от 1 – 1,5 лет	1,1	11 – 13 лет	2,3
от 1,5 до 2 лет	1,2	14 – 17 лет	2,5
3 – 4 года	1,4	для юношей	
5 – 6 лет	1,6	для девушек	

Источником витамина для человека служат продукты питания, как животного, так и растительного происхождения (табл. 7).

Таблица 7

**Содержание витамина В<sub>2</sub> в пищевых продуктах питания (мг%)**

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание витамина
Печень	1,6 – 1,3	Ржаная мука	0,22
Почки	1,6 – 2,1	Шпинат	0,2 – 0,3
Говядина	0,2	Капуста	0,05 – 0,25
Мозг	0,3	Картофель	0,08
Яйцо желток	0,3 – 0,5	Томаты	0,02 – 0,04
Молоко	0,14 – 0,24	Морковь	0,02 – 0,06
Дрожжи пекарские	2,0	Салат	0,08
Пшеничная мука	0,26		



ферментов образуется пантотеновая кислота, которая примерно на 90% выделяется с мочой.

**Биологические функции.** Значение пантотеновой кислоты определяется участием ее коферментов в биохимических реакциях:

4-Фосфопантотенин является коферментом ацилпереносящего белка синтетазы жирных кислот, дифосфо-КоА – кофермент цитратлиазы и частично кофермент многочисленных реакций превращения ацилов. КоА – основной кофермент в клетках. С его участием протекают следующие процессы:

- 1) активирование ацетата и жирных кислот;
- 2) окисление жирных кислот;
- 3) синтез холестерина и других стероидных соединений;
- 4) синтез кетоновых тел;
- 5) образование цитрата и превращение сукцинил-КоА на стадии субстратного фосфорилирования в цикле Кребса;
- 6) синтетические реакции с использованием сукцинил-КоА (синтез  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты);
- 7) синтез ацетилхолина;
- 8) синтез ацетилглюкозаминов;
- 9) реакции ацетилирования биогенных аминов (обезвреживание);
- 10) реакции ацетилирования чужеродных соединений (обезвреживание) и образование гиппуровой кислоты;
- 11) окисление пирувата и 2-оксоглутарата в энергетических процессах.

**Распространенность в природе и потребность.**

Суточная потребность взрослого человека около 10 мг. Источником пантотеновой кислоты для человеческого организма являются кишечные бактерии и продукты питания (дрожжи, печень, куриные яйца, рыба, молоко, мясо, бобовые и т.д.) (табл. 8).

Таблица 8

**Содержание пантотеновой кислоты в некоторых пищевых продуктах, мкг/г**

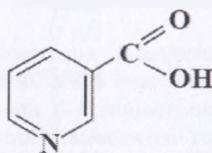
Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание витамина
Яичный желток	125	Дрожжи пивные	200
Печень говяжья	80 – 180	Картофель	28
Мясо	38	Морковь	13
Рыба	28	Пшеница	11
Молоко цельное	22	Яблоки	0,3

#### 1.2.4. Никотиновая кислота или витамин В<sub>5</sub> (PP), ниацин

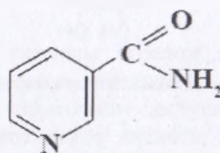
Витамин PP (никотиновая кислота, никотинамид, ниацин) получил также название антипеллагрического витамина (от итал. preventive pellagra – предотвращающий пеллагру), поскольку его отсутствие является причиной заболевания, называемого *пеллагрой*.

Никотиновая кислота была выделена в 1937 г. К. Эльвегеймом из экстракта печени и было показано, что введение никотиновой кислоты (или ее амида – никотинамида) либо препаратов печени предохраняет от развития или излечивает от пеллагры. В 1904 г. А. Гарден и У. Юнг установили, что для превращения глюкозы в этанол в бесклеточном экстракте дрожжей необходимо присутствие легкодиализируемого кофактора, названного козимазой. Химический состав аналогичного кофактора из эритроцитов млекопитающих был расшифрован в 1934 г. О. Варбугом и У. Кристианом; он оказался производным амида никотиновой кислоты.

**Химическое строение.** Никотиновая кислота является пиридин-3-карбоновой кислотой, никотинамид – ее амидом (рис. 14). Оба соединения в организме легко превращаются друг в друга и поэтому обладают одинаковой витаминной активностью.



НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



НИКОТИНАМИД

Рис. 14. Никотиновая кислота ее амид.

Активная форма образуется путем присоединения 2 нуклеотидов с образованием никотинамиддинуклеотида (НАД) и в фосфорилированной форме – никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФ) (рис. 15). Данные коферменты могут находиться как в окисленном, так и восстановленном состоянии.

**Метаболизм.** Никотиновая кислота, поступающая с пищей, всасывается в фундальной части желудка и в тонком кишечнике в основном путем простой диффузии и частично активного транспорта. При ахилии, воспалительных процессах слизистой кишечника, аскоридозе, лямблиозе всасывание нарушается.

С кровью он доставляется в печень и во все остальные ткани, где проникает внутрь клетки. Причем никотиновая кислота быстрее поступает в клетки, чем никотинамид. В свободном виде никотиновая кислота и никотинамид присутствуют в клетках в незначительных количествах.

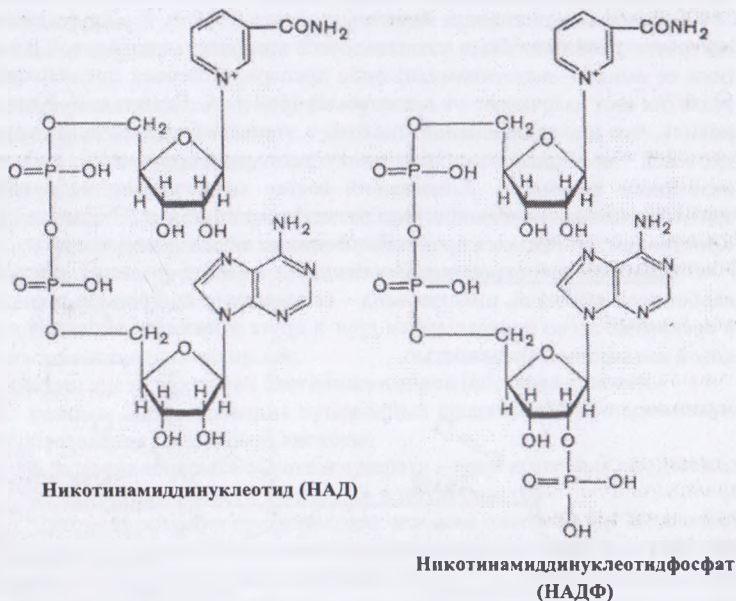


Рис. 15. Химическая структура никотинамиддинуклеотида и никотинамиддинуклеотидфосфата.

В тканях оба вещества участвуют в синтезе НАД и НАДФ и в составе этих коферментов находятся внутри клетки, так как НАД и НАДФ не способны проникать обратно через биологические мембраны.

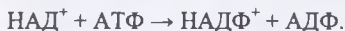
Биосинтез НАД из никотинамида происходит в две стадии:

- 1) Никотинамид + Фосфорибозилпирофосфат → Никотинамидмононуклеотид +  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ .
- 2) Никотинамидмононуклеотид + АТФ →  $\text{НАД}^+$  +  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$

Первая стадия протекает в цитоплазме клеток, возможно потому, что источником фосфорибозилпирофосфата для синтеза служат рибозо-5-фосфат пентозофосфатного цикла, локализованного в цитоплазме. Катализирует первую стадию никотинмононуклеотид-пирофосфорилаза.

Вторая стадия катализируется НАД-пирофосфорилазой, локализованной в митохондриях и ядрах клеток.

НАДФ образуется из НАД с помощью НАД-киназы цитоплазмы по схеме:



Все участие никотиновой кислоты в регуляции биохимических процессов осуществляется через НАД и НАДФ.

В распаде этих коферментов принимают участие НАД-гликогидролаза и НАДФ-гликогидролаза, разрывающие гликозидные связи в соответствующих коферментах с образованием никотинамида и АДФ-рибозы.

Витамин может синтезироваться в организме из триптофана:

*Триптофан* → *формилкинуренин* → *кинуренин* → *хинолиновая кислота* → *никотиновая кислота*.

Никотинамид выводится с мочой главным образом в виде N-метилникотинамида (частично в виде продуктов окисления – никотинамид-N-оксида, 6-оксиникотинамида). При избыточном поступлении витамина с мочой выводится свободная никотиновая кислота, N-1-метилникотинамид и частично некоторые другие ее производные.

**Биологические функции.** Коферментные формы никотиновой кислоты НАД и НАДФ определяют ее роль в биохимических функциях тканей организма. Функции, выполняемые этими коферментами, можно разделить на три группы:

- 1) функция переносчиков водорода в окислительно-восстановительных реакциях;
- 2) субстратная функция для синтетических реакций;
- 3) регуляторная функция в качестве аллостерического эффектора.

**Окислительные реакции,** в которых НАД и НАДФ выступают в качестве промежуточных переносчиков водорода, очень разнообразны.

НАД и НАДФ – являются коферментами дегидрогеназ, осуществляющих ферментативные реакции на всех этапах окисления энергетических ресурсов в клетке:

— на начальных стадиях окисления углеводов и глицерина – дегидрогеназа глицеринового альдегида, лактатдегидрогеназа в гликолизе;

- при окислении жирных кислот – гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа в системе  $\beta$ -окисления жирных кислот;
- при окислении аминокислот – глутаматдегидрогеназа в окислительном дезаминировании;
- на этапе превращения субстратов цикла Кребса – пируватдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа, малатдегидрогеназа;
- на терминальных стадиях дегидрирования в дыхательной цепи.

Этим объясняется исключительная роль этих коферментов в биоэнергетике и окислении.

В случае крайней необходимости возможна передача атомов водорода с НАДФН на НАД для дыхательной цепи с целью образования энергии.

Восстановленная форма НАДФН используется как донор водорода в синтетических восстановительных реакциях, катализируемых редуктазами: например:

- в синтезе жирных кислот;
- в синтезе холестерина;
- в восстановительном аминировании – глутаматдегидрогеназа;
- в переводе рибозы в дезоксирибозу;
- при восстановлении фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту.

Две последние функции необходимы для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Кроме того, восстановленная форма НАДФН является донором водорода для ферментов гидроксилаз с использованием энергии свободного окисления:

- при превращении фенилаланина в тирозин и ДОФА – в синтезе катехоламинов и пигментов;
- при превращении триптофана в 5-гидрокситриптофан – в синтезе серотонина и мелатонина;
- в синтезе стероидных гормонов;
- в обезвреживании многих токсических неполярных веществ эндогенного и экзогенного происхождения в монооксигеназной цепи.

Вторая функция коферментов никотиновой кислоты вытекает из участия НАД в качестве субстрата ДНК-лигазной реакции. Как известно, ДНК-лигаза является обязательной реакцией при репликации и репарации. Следовательно, дефицит НАД в быстрорегенерирующих тканях может сказаться на делении клеток и исправлении дефектов участков, в которых участвует ДНК-лигаза. Кроме того, НАД является субстратом для синтеза поли-АДФ-рибозы, участвующей в поли-(АДФ)-рибозилировании белков хроматина. Этот процесс играет роль в регуляции матричных синтезов нуклеиновых кислот в клеточном ядре.

Третья, регуляторная, функция состоит в том, что НАД и НАДФ являются не только переносчиками, но и аллостерическими эффекторами ряда ферментов энергетического обмена. Так, НАДН регулирует активность цитратсинтазы, малатдегидрогеназы, НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы, малатдегидрогеназы (декарбоксилирующей), фосфопируваткарбоксилазы, пируваткарбоксилазы. НАДН является для этих ферментов аллостерическим ингибитором, регулирующим скорость окислительных превращений в цикле Кребса (цитратсинтаза, НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа и малатдегидрогеназа) и интенсивность глюконеогенеза (пируваткарбоксилаза и фосфопируваткарбоксилаза). Избыток НАДФН вызывает, например, ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что также можно отнести на счет регуляторной функции витамина.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Суточная потребность в этом витамине для людей исчисляется в 15-25 мг для взрослых и 15 мг для детей.

В природе витамин встречается в виде никотиновой кислоты и никотиамида, которые поступают в организм человека с пищей.

**Источником пищевого ниацина** являются мясные (особенно печень) и многие растительные продукты (в рисовых и пшеничных отрубях, дрожжах его содержание доходит почти до 100 мг%) (табл. 9).

Таблица 9

#### **Содержание никотинамида в пищевых продуктах (мг/г)**

Продукт	Содержание витамина	Продукт	Содержание витамина
Печень	2500	Пшеничные отруби	300
Мясо	45	Печеный хлеб	29
Рыба	30	Картофель	14
Цельное молоко	1	Рис полированный	6
Дрожжи	600	Морковь	3

Молоко и яйца содержат следы никотиновой кислоты. Однако, в отличие от других витаминов, витамин может синтезироваться в тканях человеческого организма из триптофана, поэтому его нельзя считать обязательным компонентом пищи, если в достатке поступает триптофан. Из 60 молекул триптофана при участии витамина В<sub>6</sub> образуется 1 молекула никотинамида. Поэтому продукты, богатые триптофаном, но бедные ниацином (например, свежее молоко и яйца), могут устранять дефицит этого витамина в организме. Триптофана мало в кукурузе. В странах, использующих

кукурузу как основной пищевой продукт, часто встречаются гиповитаминоз РР.

### 1.2.5. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин)

Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин, антидерматитный) как самостоятельный независимый пищевой фактор был открыт П. Дьерди в 1934 г. в результате того, что в отличие от известных к тому времени водорастворимых витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и РР он устранял особую форму дерматита конечностей у крыс, названного акродинией. Впервые витамин В<sub>6</sub> был выделен в 1938 г. из дрожжей и печени, а вскоре был синтезирован химически. Он оказался производным 3-оксипиридина, в частности 2-метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридином. Термином «витамин В<sub>6</sub>», по рекомендациям Международной комиссии по номенклатуре биологической химии, обозначают все три производных 3-оксипиридина, обладающих одинаковой витаминной активностью: пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль и пиридоксамин (рис. 16).

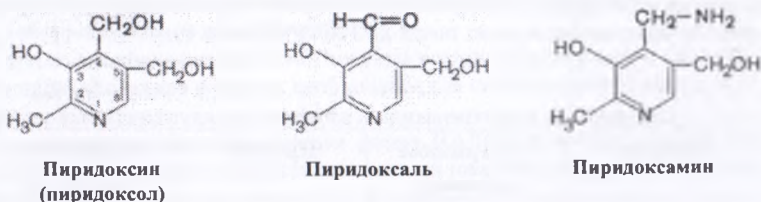


Рис. 16. Химическая структура производных 3-оксипиридина, обладающих активностью витамина В<sub>6</sub>.

Одно из них пиридоксин (2-метил-3-окси-4,5-диоксиметил-пиридил) – белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде и спирте. Активная форма – **пиридоксаль-5-фосфат** (рис. 17).

**Метаболизм.** Всасывание разных форм витамина В<sub>6</sub> (пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин) происходит в тонком кишечнике, путем простой диффузии. Фосфорилированные коферментные формы витамина с трудом проникают через биологические мембраны, и хотя имеются данные, что часть В<sub>6</sub> все же проникает в организм виде кофермента, большая часть их дефосфорилируется фосфатазами кишечника. С кровью пиридоксин транспортируется к тканям, где, проникая в клетки, превращается в коферменты – пиридоксаль-5-фосфат и пиридоксинфосфат. Коферментные функции витамина чрезвычайно разнообразны.

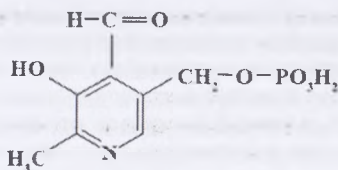


Рис. 17. Пиридоксаль-5-фосфат.

**Биологические функции.** В настоящее время установлено более 20 различных ферментативных реакций с участием пиридоксаль-5-фосфата, относящихся преимущественно к процессам азотистого обмена: трансаминирование, декарбоксилирование и дезаминирование аминокислот. Важнейшие биохимические функции пиридоксаль-5-фосфата и ферменты, через которые они реализуются, представлены в табл. 10.

Таблица 10

**Биохимические функции пиридоксаль-5-фосфата**

<b>Фермент</b>	<b>Биохимическая функция</b>
Моноаминоксидаза, диаминоксидаза (гистаминаш)	Окисление (обезвреживание) биогенных аминов
Аминотрансферазы аминокислот	Взаимопревращение и катаболизм аминокислот
Аминотрансферазы йодтирозинов и йодтиронинов	Биосинтез йодтиронинов в щитовидной железе и катаболизм их в периферических тканях
Аминотрансфераза $\gamma$ -аминобутирата	Окисление (обезвреживание) $\gamma$ -аминомасляной кислоты (медиатора торможения ЦНС)
Кинурениназа и кинуренинаминотрасфераза	Синтез никотинамида из триптофана
Декарбоксилазы аминокислот	Образование биогенных аминов (тканевых и нервных медиаторов)
Синтетаза $\delta$ -аминолевулиновой кислоты (из глицина и сукцинил-КоА)	Биосинтез гема гемоглобина, миоглобина, цитохромов и гемсодержащих ферментов
Синтетаза 3-кетодигидросфингозина (из серина и пальмитил-КоА)	Биосинтез сфинголипидов
Изомераза аминокислот	Утилизация в организме аминокислот
Фосфорилаза гликогена	Гликогенолиз

Фосфопиридоксаль – является коферментом декарбоксилаз некоторых аминокислот, участвует в реакции переаминирования – переносе аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту. Таким образом, две реакции азотистого обмена: переаминирование и декарбоксилирование аминокислот осуществляются при помощи одной и той же коферментной группы, образующейся в организме из витамина В<sub>6</sub>.

Далее установлено, что фосфопиридоксаль играет коферментную роль превращения триптофана, которое, по-видимому, и ведет к биосинтезу никотиновой кислоты, а также в превращениях ряда серосодержащих и оксиаминокислот.

В то же время, витамин В<sub>6</sub> участвует в углеводном обмене, являясь коферментом фосфорилазы, а также в синтезе арахидоновой кислоты.

Распад коферментов пиридоксина протекает путем дефосфорилирования и окисления в тканях. Продуктом катаболизма является в основном 4-пиридоксальная кислота, которая выделяется с мочой.

#### Распространенность в природе и потребность.

Потребность организма человека в этом витамине составляет приблизительно 2 - 3 мг в день.

Витамин В<sub>6</sub> весьма распространен в продуктах как живого, так и растительного происхождения. Особенно богаты им рисовые отруби, а также зародыши пшеницы, бобы, дрожжи, а из животных продуктов – почки, печень и мышцы (табл. 11).

Таблица 11

#### Содержание витаминов группы В<sub>6</sub> в пищевых продуктах, мкг хлоргидратов витамина В<sub>6</sub>/г или мл продуктов

Продукт	Пиридоксаль	Пиридоксамин	Пиридоксол
Яйцо куриное: желток/белок	11/0,19	4/0,19	-/0,39
Печень говяжья	7	31	-
Молоко коровье	0,32	0,09	-
Перец зеленый (свежий)	3,2	53	20
Морковь	2,1	0,3	7
Пшеница	1,9	3,7	9
Дрожжи сухие	10	22	-

#### 1.2.6. Фолацин, фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>, В<sub>с</sub>)

Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота (фолацин) в зависимости от вида животных или штамма бактерий, нуждающихся для нормального роста в присутствии этого пищевого фактора, называлась по-разному: фактор роста *L. casei*; витамин М, необходимый для нормального кроветворе-

ния у обезьян; витамин В<sub>с</sub>, фактор роста цыплят (индекс «с» от англ. chicken – цыпленок). В 1941 г. фолиевая кислота была выделена из зеленых листьев растений, в связи с чем и получила свое окончательное название (от лат. folium – лист). Еще до установления химического строения фолиевой кислоты было показано, что для роста некоторых бактерий необходимо присутствие в питательной среде парааминобензойной кислоты. Добавление структурных аналогов ее, в частности сульфаниламидных препаратов, наоборот, оказывало тормозящее действие на рост бактерий. В настоящее время установлено, что это рост-стимулирующее действие парааминобензойной кислоты обусловлено включением ее в состав более сложно построенной молекулы фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота состоит из трех структурных единиц: остатка 2-амино-4-окси-6-метилптеридина (I), парааминобензойной (II) и L-глутаминовой (III) кислот (рис. 18).

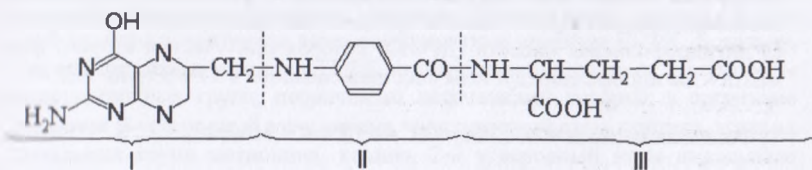


Рис. 18. Химическое строение фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота ограниченно растворима в воде, но хорошо растворима в разбавленных растворах спирта; имеет характерные спектры поглощения в УФ-области спектра. Недостаточность фолиевой кислоты трудно вызвать даже у животных без предварительного подавления в кишечнике роста микроорганизмов, которые синтезируют ее в необходимых количествах; авитаминоз обычно вызывают введением антибиотиков и скармливанием животным пищи, лишенной фолиевой кислоты. У человека наблюдается клиническая картина макроцитарной анемии, очень похожая на проявления пернициозной анемии – следствия недостаточности витамина В<sub>12</sub>, хотя нарушения нервной системы отсутствуют. Иногда отмечается диарея. Имеются доказательства, что при недостаточности фолиевой кислоты нарушается процесс биосинтеза ДНК в клетках костного мозга, в которых в норме осуществляется эритропоэз. Как следствие этого в периферической крови появляются молодые клетки – мегалобласты – с относительно меньшим содержанием ДНК.

**Метаболизм.** Пищевые производные фолацина всасываются в верхней части тонкого кишечника. Способность к всасыванию много больше, чем поступает с пищей. Витамин быстро всасывается и примерно через 30 минут попадает в плазму и быстро уходит в ткани. В крови основная часть фолацина (87%) содержится в эритроцитах, а остальное – в плазме. Предполагают наличие специфического транспортного механизма в клеточных мембранах.

Депонируется фолацин в почках и слизистой кишечника, во многих тканях, но 2/3 депонируется в печени. Элиминация происходит преимущественно почками в не измененном виде. Введенная фолиевая кислота циркулирует около 2-3 часов, затем выводится. Из организма выводится также с калом и потом.

Образование активных форм осуществляется восстановлением фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК) и N<sup>5</sup>-формил-ТГФК и др. Восстановление происходит преимущественно в печени и протекает в 2 стадии при участии специфических ферментов, содержащих восстановленный НАДФ. Сначала при действии фолатредуктазы образуется дигидрофолиевая кислота (ДГФК), которая при участии второго фермента – дигидрофолатредуктазы восстанавливается в ТГФК (рис. 19):



Редуктазы содержатся практически во всех ядерных клетках. Максимальная активность – в клетках печени, почек, слизистой кишечника, в бластных клетках костного мозга.

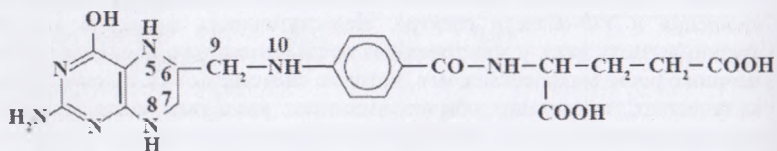


Рис. 19. Химическое строение ТГФК.

Аналоги фолиевой кислоты (антиметаболиты) – аминоптерин и метотрексат (–ОН в 1 кольце заменена на –NH<sub>2</sub>), применяющиеся для лечения острых лейкозов и быстро растущих опухолей, прочно связываются с

дигидрофолатредуктазой и блокируют синтез коферментных форм витамина, т.е. являются конкурентными ингибиторами. Это позволяет использовать данные антиметаболиты для блокировки цикла фолиевой кислоты и этим снижать пролиферацию клеток. Однако они действуют не только на патологические ткани, а и на все ткани с быстро делящимися клетками.

Изменение обмена фолиевой кислоты сопряжено с обменом витамином В<sub>6</sub>. Так, при острых лейкозах и злокачественных новообразованиях активность ферментов обмена фолиевой кислоты повышена, а активность ферментов обмена витамина В<sub>6</sub> и его содержание снижено. Так как витамин В<sub>6</sub> участвует в цикле обмена фолиевой кислоты, то это позволяет использовать антиметаболиты витамина В<sub>6</sub> для блокировки цикла фолиевой кислоты и этим самым снижать пролиферацию. К таким антиметаболитам витамина В<sub>6</sub> относится антибиотик Д-циклосерин (осуществляет необратимое ингибирование сериноксиметилтрансферазы) и нарушение переноса С<sub>1</sub> ведет к выраженному противолейкозному действию, снижается пролиферация клеток, тормозится развитие спленомегалии.

**Биологические функции.** Основные биологические функции фолиевой кислоты реализуются через коферментные свойства ТГФК. Доказано, что коферментные функции ТГФК непосредственно связаны с переносом одноуглеродных групп, первичными источниками которых в организме являются β-углеродный атом серина, α-углеродный атом глицина, углерод металльных групп метионина, холина, 2-й углеродный атом индольного кольца триптофана, 2-й углеродный атом имидазольного кольца гистидина, а также формальдегид, муравьиная кислота и метанол. К настоящему времени открыто шесть одноуглеродных групп, включающихся в разнообразные биохимические превращения в составе ТГФК: формильная (-СНО), метильная (-СН<sub>3</sub>), метиленовая (-СН<sub>2</sub>-), метенильная (-СН=), оксиметильная (-СН<sub>2</sub>ОН) и формиминовая (-СН=NH). Выяснено, что присоединение этих фрагментов к ТГФК является ферментативной реакцией ковалентного связывания их с 5-м или 10-м атомом азота (или с обоими атомами вместе).

Имеются данные, что производные ТГФК участвуют в переносе одноуглеродных фрагментов при биосинтезе метионина и тимина (перенос металльной группы), серина (перенос оксиметильной группы), образования пуриновых нуклеотидов (перенос формильной группы) и т.д. Перечисленные вещества играют ключевую роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот, поэтому становятся понятными те глубокие нарушения обмена, которые наблюдаются при недостаточности фолиевой кислоты.

Основным клиническим проявлением недостатка фолиевой кислоты является заболевание анемией – мегалобластической и макроцитарной. В крови появляются большие незрелые кровяные клетки – мегалобласты. Снижается количество эритроцитов и гемоглобина в крови, причем эритропения выражена в большей степени, чем снижение уровня гемоглобина (в отличие от железодефицитной анемии). Характерно появление в

крови гиперсегментированных многоядерных лейкоцитов с большим числом тяжей между сегментами ядер. В эритроцитарном, миелоидном и мегакариоцитарном ростках костного мозга отмечаются выраженные мегалобластические изменения. Клетки костного мозга характеризуются высокой скоростью деления, поэтому они особо чувствительны к нарушению синтеза нуклеиновых кислот, возникающему при дефиците фолиевой кислоты. Схожие симптомы отмечаются и при недостатке витамина В<sub>12</sub>, так как обмен обоих витаминов взаимосвязан.

При недостаточности фолатов отмечаются слабость, головная боль, обмороки, бледность кожи, красный саднящий язык, диарея. Больные раздражительны, враждебны, у них плохая память, паранойя.

Гипервитаминоз не описан. Даже при приеме доз в 20-40 раз превышающих физиологические, токсических эффектов не отмечалось.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Источником фолатов является главным образом пища. Богаты им продукты растительного (салат, капуста, томаты, земляника, шпинат) и животного происхождения (печень, мясо, яичный желток) (табл. 12).

Таблица 12

#### **Содержание фолиевой кислоты в пищевых продуктах (мкг/г)**

<b>Продукт</b>	<b>Содержание</b>	<b>Продукт</b>	<b>Содержание</b>
Дрожжи	14,7	Лук репчатый	0,05
Бобы	1,6	Печень	0,42-1,60
Петрушка	1,17	Почки	0,45
Шпинат	0,53	Телятина	0,27
Салат	0,40	Яйцо	0,13
Свекла зелень	0,38	Мясо говяжье	0,10
Цветная капуста	0,25	Свинина	0,08
Белокочанная капуста	0,15	Молоко	0,004
Лук зеленый	0,11	Черная смородина	0,16

Суточная потребность в витамине у взрослого человека составляет около 100-200 мкг. У беременных потребность в нем увеличивается в 2 раза. У человека содержится 5 – 10 мг фолиевой кислоты. Запасов хватает примерно на 4 месяца. Горячая обработка продуктов уменьшает содержание фолиевой кислоты почти на 50%.

### 1.2.7. Кобаламины (цианокобаламин, витамин В<sub>12</sub>)

Витамин В<sub>12</sub> выделен из печени в кристаллическом виде в 1948 г. Задолго до этого было известно, что в печени животных содержится особое вещество, регулирующее процесс кроветворения и оказывающее лечебный эффект при пернициозной (злокачественной) анемии у людей. Однако только в 1955 г. Д. Ходжкин расшифровала его структуру, включая трехмерную пространственную конфигурацию, главным образом при помощи физических методов исследования (рентгенографическая кристаллография). На основании этих данных, а также результатов изучения химического состава для витамина В<sub>12</sub> было предложено следующее строение (рис. 20).

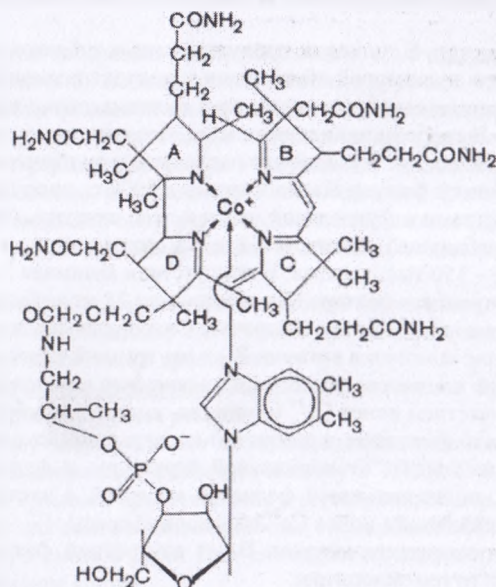


Рис. 20. Химическое строение витамина В<sub>12</sub>.

Структура витамина В<sub>12</sub> отличается от строения всех других витаминов своей сложностью и наличием в его молекуле иона металла – кобальта. Кобальт связан координационной связью с четырьмя атомами азота, входящими в состав порфириноподобной структуры (называемой корриновым ядром), и с атомом азота 5,6-диметилбензимидазола. Кобальтсодержащее ядро молекулы представляет собой плоскостную структуру с перпендику-

лярно расположенным к ней нуклеотидом. Последний, помимо 5,6-диметилбензимидазола, содержит рибозу и фосфорную кислоту (циановая группа, связанная с кобальтом, присутствует только в очищенных препаратах витамина, в клетке она замещается водой или гидроксильной группой). Из-за присутствия в молекуле витамина кобальта и амидного азота это соединение получило название кобаламин.

Цианокобаламин является веществом красного цвета, плохо растворимого в органических растворителях, очень чувствительно к солнечному свету. Под действием ультрафиолетовых лучей быстро окисляется в оксикобаламин. Окислители и восстановители легко разрушают цианокобаламин.

Существует много (более 30) природных и синтетических аналогов витамина  $B_{12}$

**Метаболизм.** В пищевых продуктах связан с белками и освобождается от них при кулинарной обработке и в желудке под влиянием протеолитических ферментов желудочного сока и связывается с внутренним фактором Касла. В свободном виде неактивен, без внутреннего фактора Касла не всасывается, так как бактерии его расходуют и он изомеризуется.

**Внутренний фактор Касла** выделен в 1970 г., продуцируется париетальными клетками в фундальной части и теле желудка. Он представляет собой термолабильный, щелочеустойчивый гликопротеид с молекулярной массой до 70 – 150 тыс. дальтон. В присутствии витамина  $B_{12}$  образует димер. 1 мг внутреннего фактора Касла связывает 25 мг витамина  $B_{12}$ .

Всасывание кобаламинов включает следующие стадии:

1. Образование комплекса витамин  $B_{12}$  + внутренний фактор Касла.
2. Связывание комплекса с рецепторами эпителия слизистой подвздошной кишки с участием ионов  $Ca^{2+}$  (очевидно, имеются мембранные рецепторы для этого комплекса в слизистой подвздошной кишки). Активность рецепторов зависит от нормальной структуры и функции слизистой оболочки, поддерживаемой фолиевой кислотой, а также от наличия в просвете кишечника ионов  $Ca^{2+}$  и щелочной среды.
3. Транспорт комплекса витамин  $B_{12}$  + внутренний фактор Касла через слизистую путем эндоцитоза.
4. Освобождение витамина  $B_{12}$  в кровь воротной вены (при этом судьба внутреннего фактора Касла неясна: он либо гидролизуется, либо возвращается в просвет кишечника).

Всасывание витамина  $B_{12}$  осуществляется медленно, за сутки всасывается всего около 1- 5 мг витамина. При поступлении больших нефизиологических количеств витамина  $B_{12}$  он может всасываться путем пассивной диффузии в тонком кишечнике без участия внутреннего фактора Касла (около 1%). Но этот процесс крайне медленный.

После всасывания природный витамин и используемый в медицинской практике цианкобаламин (введенный внутримышечно) превращаются

и гидроксикобадамин (ОН-В<sub>12</sub>), который является транспортной формой кобаламина. Гидроксикобаламин транспортируется кровью с помощью специфических плазменных белков: транскобаламина I (ТК-I), транскобаламина II (ТК-II) и транскобаламина III (ТК-III), которые синтезируются печенью и относятся, соответственно, к  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  и  $\beta$ -глобулинам.

ТК-II является основным транспортным белком, который облегчает доставку кобаламинов к тканям, а ТК-I служит для поддержания концентрации кобаламинов в крови (своеобразное циркулирующее депо витамина В<sub>12</sub>). Связь витамина с белками прочная (как и с внутренним фактором Кастла при всасывании).

Основное депо витамина В<sub>12</sub> в печени. Внутриклеточное распределение неравномерное: максимум приходится на митохондрии, ядро и микросомы.

Выводится кобаламин преимущественно с мочой, часть – с калом (поступает с желчью). Из кишечника возможно обратное всасывание. При недостаточности фолиевой кислоты обратное всасывание нарушается.

В тканях, преимущественно в печени и почках, цианокобаламин преобразуется в коферментные формы – кобаламид: метилкобаламин (метил-В<sub>12</sub>) и оксикобаламин, находящиеся в соотношении 1:1, и в очень небольшом количестве может быть дезоксиадеозилкобаламин (ДА-В<sub>12</sub>). Все коферментные формы витамина входят в состав восстанавливающих ферментов.

Оксикобаламин обладает более высокой биологической активностью и значительное преобладание его в крови при лейкозах является неблагоприятным прогностическим признаком.

**Биологические функции.** Коферменты витамина В<sub>12</sub> участвуют в следующих ферментативных реакциях:

1. Особо важное значение имеет вхождение кобаламида в состав редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту в ТГФК. Этим витамин В<sub>12</sub> активизирует процессы кроветворения и регенерации ткани.
2. Необходим для синтеза дезоксирибозы, тимидинмонофосфата и, следовательно, для синтеза ДНК. При его недостаточности нарушается нормальное деление клеток.
3. Витамин В<sub>12</sub> необходим для завершения созревания эритроцитов и при его недостатке развивается мегалобластический тип кроветворения – появляются крупные эритробласты (мегалобласты), идет задержка нормального созревания всех ростков кроветворных клеток. Развивается лейкопения, тромбоцитопения, нарушается образование клеток эпителия слизистой желудочно-кишечного тракта.
4. Витамин В<sub>12</sub> входит в состав ферментов, восстанавливающих активность SH-групп в различных белках и коферментах (КоА, глутатионе и т.д.) и этим сохраняет их активность. Этим объясняется сохранение ак-

тивности эритроцитов и предохранение их от гемолиза (для мегалобластных анемий типичен гемолиз).

5. Витамин В<sub>12</sub> является одним из регуляторов субпопуляций лимфоцитов, регулирует уровень лимфоцитов-супрессоров.
6. ДА-В<sub>12</sub> является коферментом метилмалонил-КоА-мутазы, катализирующей превращение метилмалонил-КоА (метилмалоновой жирной кислоты) в сукцинил-КоА. Эта реакция необходима для сгорания в цикле Кребса остатков пропионил-КоА, образующихся при β-окислении жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, при окислении боковой цепи холестерина и углеродных радикалов ряда аминокислот (метионина, изолейцина, треонина, валина), а также при окислении тимины. При гиповитаминозах накапливается токсичная метилмалоновая кислота с нарушением синтеза жирных кислот. Нарушения в их структуре ведет к повреждению аксона и этим объясняется терапевтическое действие витамина В<sub>12</sub> при заболеваниях нервной системы.
7. Необходим для образования метионина: как донатор СН<sub>3</sub>-групп метил-В<sub>12</sub> является коферментом гомоцистеинметилтрансферазы, участвующей в переносе метила с N<sub>5</sub>-метил-ТГФК на гомоцистеин при образовании метионина. В этой реакции переметилирования кобаламин действует как синергист с ТГФК и необходим для синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований в синтезе ДНК.

#### Распространенность в природе и потребность.

Кобаламины поступают в организм человека с пищевыми продуктами. Ими богаты: печень, почки, мясо, яйца, сыр, молоко – т.е. продукты животного происхождения (табл. 13). Растительные продукты бедны кобаламинами. Это единственный витамин, синтез которого осуществляется исключительно микроорганизмами – кишечными бактериями.

Суточная потребность в витамине В<sub>12</sub> взрослого человека составляет около 2 мкг. Запасов витамина хватает на 2 – 3 года.

Таблица 13

Содержание витамина В<sub>12</sub> в пищевых продуктах  
(мкг/100 г сырого веса)

Продукт	Содержание	Продукт	Содержание
Печень говяжья	50-150	Мозг	2,7
Почки говяжьи	20-50	Сыр	1,4-3,6
Сердце говяжье	25	Сельдь	11
Мясо говяжье	2-8	Яйцо желток	1,2

#### 1.2.8. Витамин С (аскорбиновая кислота, антискорбутный)

К числу наиболее известных с давних времен заболеваний, возникающих на почве дефектов в питании, относится цинга или скорбут.

В середине века в Европе цинга была одной из страшных болезней, принимавший иногда характер повального мора. Наибольшее число жертв цинга уносила в могилу в зимнее и весеннее время года, когда население европейских стран было лишено возможности получать в достаточном количестве свежие овощи и фрукты.

Окончательно вопрос о причинах возникновения и способах лечения цинги был разрешен экспериментально лишь в 1907-1912 г.г. в опытах на морских свинках. Оказалось, что морские свинки, подобно людям, подвержены заболеванию цингой, которая развивается на почве недостатков в питании.

Стало очевидным, что цинга возникает при отсутствии в пище особого фактора. Этот фактор, предохраняющий от цинги, получил название **витамина С – антицинготного, или антискорбутного витамина.**

**Химическая природа витамина С.** Эмпирическая формула витамина С ( $C_6H_8O_6$ ) указывает на его родство с моносахаридами. Строение молекулы аскорбиновой кислоты характеризуется в соответствии с проекционными формулами: линейной (формула Толленса) и циклической (формула Хеуорза).

Витамин С в соответствии с его структурой имеет следующее наименование:  $\gamma$ -лактон (внутренний эфир) 2,3-диенол-L-гулоновой кислоты. Аскорбиновая кислота легко окисляется до дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот (рис. 21).

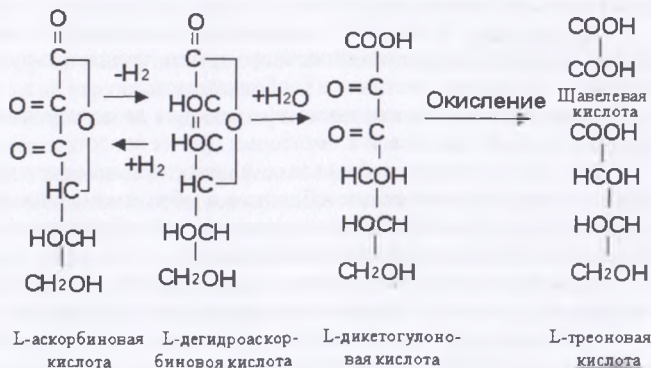


Рис. 21. Окисление аскорбиновой кислоты.

Как видно из формулы, аскорбиновая кислота является ненасыщенным соединением и не содержит свободной карбоксильной группы. Кислый характер этого соединения обусловлен наличием двух енольных гидроксильных, способных к диссоциации с отщеплением водородных ионов, по-видимому, в основном у третьего углеродного атома.

Аскорбиновая и дегидроаскорбиновая кислоты резко отличаются по своим физико-химическим свойствам.

Аскорбиновая кислота имеет 2 ассиметричных атома углерода и обладает оптической активностью, реагирует как одноосновная кислота (кислотные свойства связаны с ОН-группой у  $C_3$ ). Биологически активна L-аскорбиновая кислота.

L-Аскорбиновая кислота представляет собой кристаллическое соединение, легко растворимое в воде с образованием кислых растворов. Сухая аскорбиновая кислота устойчива к действию света, водные растворы легко разрушаются. При окислении аскорбиновая кислота превращается в дегидроаскорбиновую кислоту, которая является уже нейтральным веществом.

Наиболее быстро витамин С разрушается в присутствии окислителей в нейтральной или щелочной среде, при нагревании, особенно в присутствии кислорода. Поэтому при различных видах кулинарной обработки пищи часть витамина С обычно теряется. Аскорбиновая кислота обычно разрушается также и при изготовлении овощных и фруктовых консервов. Особенно быстро витамин С разрушается в присутствии следов солей тяжелых металлов (железо, медь).

**Метаболизм.** Витамин С всасывается путем простой диффузии на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, транспортируется кровью частично в связанном, частично в свободном виде.

В тканях аскорбиновая кислота окисляется до дегидроаскорбиновой, дикетогулоновой, шавелевой и некоторых других кислот.

Значение аскорбиновой кислоты в окислительно-восстановительных процессах определяется ее способностью к обратимому окислению в дегидроаскорбиновую кислоту, что позволяет ей обеспечивать транспорт электронов в процессе тканевого дыхания.

Дегидроаскорбиновая кислота может обратно восстанавливаться в аскорбиновую кислоту. Эта реакция происходит в эритроцитах под влиянием дегидроаскорбинредуктазы в присутствии восстановленного глутатиона (система MetHb/Hb и система глутатиона).

Дегидроаскорбиновая кислота может переходить в шавелевую кислоту. Избыточное потребление аскорбиновой кислоты может способствовать образованию мочевых камней (улитиазу).

Таким образом, L-аскорбиновая кислота и ее дегидроформа образуют окислительно-восстановительную систему, которая способна как отда-

ить, так и принимать 2 водородных атома, точнее электроны и протоны. Обе эти формы обладают антискорбутным действием.

В присутствии широко распространенного в растительных тканях фермента аскорбиноксидазы, или аскорбиназы, аскорбиновая кислота окисляется кислородом воздуха с образованием дегидроаскорбиновой кислоты и перекиси водорода.

Превращение в дикетогулоновую кислоту, не обладающую витаминной активностью, является необратимым процессом, который заканчивается обычно окислительным распадом.

В моче человека обнаруживается неизменная аскорбиновая кислота и ее метаболиты: дегидроаскорбиновая, дикетогулоновая и щавелевая кислоты.

**Биологические функции.** Участие в обмене веществ аскорбиновая кислота осуществляет путем участия:

- 1) как донатора водорода в процессах гидроксирования;
- 2) донатора водорода в реакциях восстановления;
- 3) через различные физиологические эффекты.

Как донатор водорода в процессах гидроксирования аскорбиновая кислота участвует в следующих превращениях ароматических аминокислот, ведущих к образованию некоторых медиаторов:

- 1 Гидроксирование триптофана в положении 5 (синтез серотонина), гидроксирование ДОФАмина (образование норадреналина), гидроксирование стероидов (биосинтез кортикостероидов в надпочечниках). При цинге наблюдается недостаточность аскорбиновой кислоты и стероидных гормонов.
- 2 Гидроксирование тирозина (обмен йодтиронинов, мелатонина) – при цинге также нарушен их обмен.
- 3 Гидроксирование гидрооксифенилпирувата (синтез гомогентизиновой кислоты).
- 4 Гидроксирование β-бутиробетаина (синтез каротина).
- 5 Гидроксирование остатков пролина и лизина в проколлагене (образование и формирование коллагена и функции соединительной ткани.). Коллаген относится к мукополисахаридам соединительной ткани. Вначале образуется проколлаген, содержащий лизин и пролин, – мягкий непрочный белок, который затем переходит в коллаген в результате гидроксирования. Это специфический для соединительной ткани процесс. Поэтому при авитаминозе С не будет образовываться полноценный коллаген и развивается генерализованная патология соединительной ткани (расшатываются зубы, кровоточивость, изъязвления десен). Позже возникают костные изменения.

Соединительная ткань распадается и в моче появляется гидроксипролин. При патологиях (саркома, переломы) в моче нарастает уровень гидроксипролина. Если плохо заживают раны, плохие грануляции –

необходимо назначить витамины, при гипергрануляции – нет. Большие дозы витамина – образуются грубые келоидные рубцы и развивается фиброз органов. При гипervитаминозе вокруг частиц пыли, попадающих в легкие, усиленно разрастается соединительная ткань и усиливается развитие силикоза легких. В 50-е годы в пищу шахтеров витаминизировали и при запылении легких наблюдалось повышенное разрастание соединительной ткани – силикоз.

Также аскорбиновая кислота принимает участие в следующих процессах:

1. Влияет на функциональное состояние кровотока. Считают, что аскорбиновая кислота является высоко редуцирующим агентом, способствующим всасыванию железа из кишечника и печени и этим способствует биосинтезу гемоглобина. В кишечнике обеспечивает восстановление трехвалентного железа в двухвалентное, высвобождает железо из связанной транспортной формы в крови (из комплекса с трансферрином), что ускоряет его поступление в ткани, в состав тканевого ферритина.
2. Кроме того, аскорбиновая кислота способствует лучшей утилизации других витаминов, регулирует рациональное использование их в организме.
3. Участвует в образовании коферментных форм фолатина – восстановления фолиевой кислоты в ТГФК, в поддержании в восстановленном состоянии SH-групп.
4. Известна роль аскорбиновой кислоты в превращениях гемоглобина и метгемоглобина.
5. Изменения в углеводном обмене при дефиците витамина С заключаются в постепенном исчезновении гликогена из печени и вначале повышенном, а затем пониженном содержании глюкозы в крови. Повидимому, в результате расстройства углеводного обмена при экспериментальном скорбуте наблюдается и усиление процесса распада мышечного белка и появление креатина в моче.
6. Клинические наблюдения показывают, что витамин С усиливает сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям и способствует уменьшению утомляемости.

Аскорбиновая кислота активирует синтез антител, особенно Ig A и Ig M, C<sub>3</sub>-компонента комплемента, интерферона, способствует фагоцитозу, усиливает процессы миграции и хемотаксиса полиморфноядерных лейкоцитов, восстанавливает их функцию, подавленную вирусами. Аскорбиновая кислота модулирует образование простагландинов и глюкокортикостероидов, инактивирует гистамин, ингибирует свободно-радикальные реакции.

В итоге аскорбиновая кислота активирует неспецифическую защиту организма от инфекций, ингибирует воспалительные и аллергические реакции.

Аскорбиновая кислота осуществляет влияние на сосуды: укрепляет сосудистую стенку (важно для пожилых), снижает проницаемость и повышает эластичность и прочность сосудов – они становятся менее ломкими.

Аскорбиновая кислота оказывает влияние на холестериновый обмен – стабилизируют образование холестерина и способствуют утилизации его тканями.

Аскорбиновая кислота стимулирует биосинтетические процессы в печени, нормализует уровень белков плазмы.

Витамин С активно участвует в обезвреживании токсинов, антибиотиков и других чужеродных для организма соединений, что осуществляется с помощью оксигеназной системы цитохромов P<sub>450</sub>. В составе оксигеназной системы микросом витамин С играет роль прооксиданта, то есть как и в реакциях гидроксирования, обеспечивает образование свободных радикалов кислорода (так называемое Fe<sup>2+</sup>-аскорбатстимулируемое перекисное окисление липидов (ПОЛ)). Взаимодействие аскорбата с ионами железа или меди в присутствии пероксида водорода вызывает мощный прооксидантный эффект, поскольку при этом образуется гидроксильный радикал, инициирующий реакции ПОЛ. Усиление прооксидантного действия витамина С приводит к нежелательным последствиям, особенно в условиях «перегрузки» организма железом.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Важно отметить, что большинство животных, за исключением морских свинок и обезьян, некоторых птиц семейства воробьевых, не нуждается в получении витамина С извне, так как аскорбиновая кислота синтезируется у них в печени в микросомальной фракции и почках из Д – глюкозы. Человек не обладает способностью к синтезу витамина С и должен обязательно получать его с пищей.

Потребность взрослого человека в витамине С соответствует 50 - 100 мг в сутки.

В организме человека нет сколько ни будь значительных резервов витамина С, поэтому необходимо систематическое, ежедневное поступление этого витамина с пищей.

Основными источниками витамина С являются растения. Особенно много аскорбиновой кислоты содержится в зеленом грецком орехе, перце, крене, ягодах рябины, черной смородины, земляники, клубники, в апельсинах, лимонах, мандаринах, капусте (как свежей, так и квашенной), в шпинате (табл. 14).

Картофель хотя и содержит значительно меньше витамина С, чем вышеперечисленные продукты, но принимая во внимание значение его в нашем питании, его следует признать наряду с капустой основным источ-

2. «Витамин Р» – препарат, выделяемый из листьев чайного дерева, основным действующим началом которого являются катехин и его галловые эфиры (рис. 23).
3. Гесперидин (цитрин), выделяемый из кожуры цитрусовых (рис. 24).

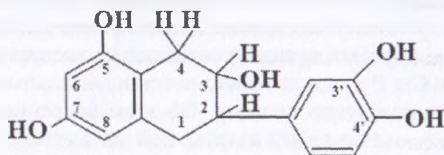


Рис. 23. Химическая структура катехина.

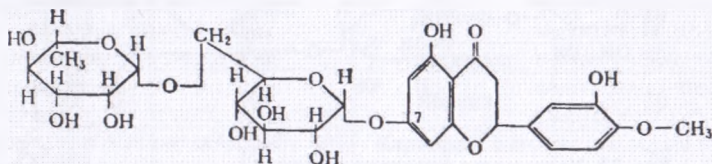


Рис. 24. Химическая структура гесперидина.

#### Распространенность в природе и потребность.

Витамин Р находится обычно в тех же растительных продуктах, в которых встречается и аскорбиновая кислота. Этим и объясняется, что при цинге обычно наблюдаются симптомы, вызванные отсутствием в пище как аскорбиновой кислоты, так и витамина Р. Максимальное количество содержится в лимоне и гречихе, много в перце, черной смородине.

Суточная потребность составляет около 0,45 г цитрина или 1 г рутина.

#### 1.2.10. Витамин Н (биотин)

В опытах на животных в 1916 г. было показано токсичное действие сырого яичного белка. Употребление печени или дрожжей снимало этот эффект. Фактор, предотвращающий развитие токсикоза, был назван **витамином Н**. Позже было установлено, что в дрожжевом экстракте печени и желтке куриного яйца содержится пищевой фактор, отличный от всех дру-

гих известных к этому времени витаминов. Этот фактор стимулирует рост дрожжей и азотфиксирующих бактерий, в связи с чем он и получил название «биотин» (от греч. bios – жизнь). Выделенное из сырого яичного белка вещество оказалось гликопротеином – белком основного характера, названным авидином; этот белок обладает высоким сродством связывания с биотином с образованием нерастворимого в воде комплекса. Комплекс не подвергается расщеплению в пищеварительном тракте, поэтому биотин не всасывается, хотя и содержится в пищевых продуктах. Впервые витамин был выделен в 1935 г. из яичного желтка.

В настоящее время выделено 2 биологически активных препарата витамина Н: α и β-биотин (рис. 25).

Первый из них (α-биотин) выделен из яичного желтка, а второй (β-биотин) – из молока и печени. В основе структуры биотина лежат 2 пятичленных кольца – циклотиофан и имидазолон, а боковая цепь представлена валериановой кислотой.

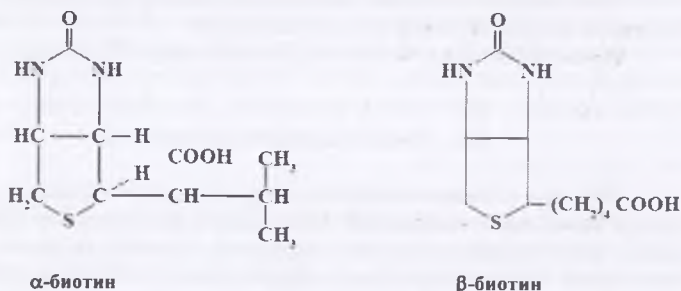


Рис. 25. Химическая структура α и β-биотина.

Активной формой является биоцитин (связывается с лизином) (рис. 26).

Антивитамином является яичный белок – авидин, который образует комплекс с витамином и биотин не переваривается и не всасывается в желудочно-кишечном тракте. После термической обработки яичный белок теряет способность связываться с биотином.

**Биологические функции.** Биотиновые ферменты участвуют в реакциях карбоксилирования (с участием АТФ) и транскарбоксилирования (перенос  $\text{CO}_2$  без участия АТФ).

Например: образование малонил-КоА из ацетил-КоА и  $\text{CO}_2$ .

Авитаминоз проявляется депигментацией на симметричных участках кожи, поседение и выпадение волос, воспаление кожи, замедление роста.

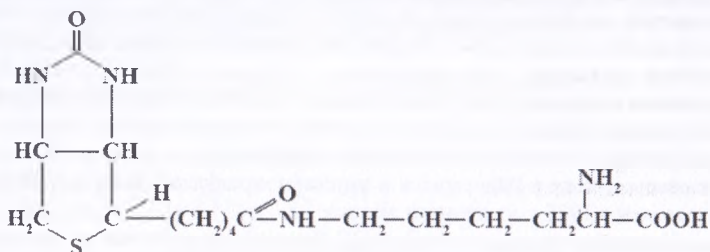


Рис. 26. Химическая структура биотина.

#### Распространенность в природе и потребность.

Синтезируется зелеными растениями, некоторыми грибами и бактериями. Синтезируется микрофлорой кишечника.

Ориентировочная суточная потребность около 150-200 мкг.

### 1.3. Витаминоподобные вещества

В группу **витаминоподобных веществ** принято относить разнообразные химические соединения, обладающие витаминными свойствами, однако частично синтезируемые в организме и иногда входящие в структуру тканей. Витаминоподобные вещества близки к обычным витаминам и необходимы организму в сравнительно малых количествах. Несмотря на это, они обладают достаточно сильным воздействием на организм человека – усиливают действие основных витаминов и микроэлементов. Их основное отличие от классических витаминов состоит в том, что недостаток витаминоподобных веществ не приводит к патологическим изменениям организма, как это происходит при нехватке микро- и макроэлементов. Витаминоподобные вещества безвредны и обладают низкой токсичностью.

Все витаминоподобные вещества успешно применяются в терапевтических целях. Данный класс веществ можно разделить на жирорастворимые и водорастворимые.

К **жирорастворимым витаминоподобным веществам** относят:

1. Витамин F (эссенциальные жирные кислоты).
2. Витамин Q (коэнзим Q, убинон).

К **водорастворимым витаминоподобным веществам** относят:

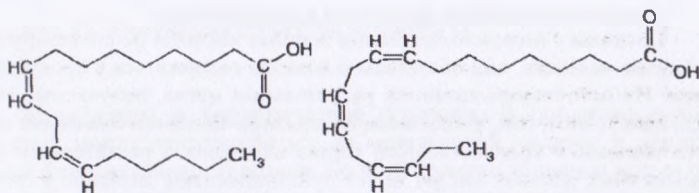
1. Витамин В<sub>4</sub> (холин).
2. Витамин В<sub>8</sub> (инозит, инозитол).
3. Витамин В<sub>13</sub> (оротовая кислота).

4. Витамин В<sub>12</sub> (пангамовая кислота).
5. Карнитин.
6. Парааминобензойная кислота (ПАБК, фактор роста бактерий и фактор пигментации).
7. Витамин U (S-Метилметионин).
8. Витамин N (липоевая кислота).

### 1.3.1. Витамин F

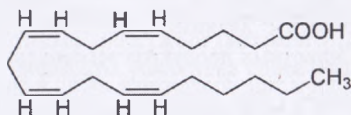
В группу под общим названием «витамин F» условно объединены полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая и другие) (рис. 27). Эти кислоты синтезируются только растительными организмами, но являются незаменимыми для животных и человека. Они входят в состав биологически активных веществ (простагладинов).

Витамин F крайне нестоек, легко подвергается процессу перекисной модификации на свету и при хранении. При этом образуются весьма токсичные продукты. Естественным стабилизатором витамина F является витамин E. Разработан эффективный способ стабилизации ненасыщенных жирных кислот с помощью β-каротинов и витаминов с антиоксидантной функцией.



Линолевая кислота

Линоленовая кислота



Арахидоновая кислота

Рис. 27. Химическая структура линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот.

**Метаболизм.** Незаменимые жирные кислоты всасываются и транспортируются в составе хиломикронов подобно всем длинноцепочечным жирным кислотам. В клетке они встраиваются в биомембраны, а также принимают участие в системе клеточного метаболизма и его регуляции. В реакциях биотрансформации часть их двойных связей восстанавливается.

**Биологические функции.** Биологическое действие простагладинов многообразно. Они действуют на репродуктивную систему и эндокринные железы, регулируют деятельность почек, являются медиаторами восстановительных процессов, оказывают действие на тонус гладкой мускулатуры органов, снижают кислотность желудочного сока.

Линолевая кислота ( $\omega_6$ ) является предшественником арахидоновой, из которой, в свою очередь, синтезируются простагландины и тромбоксаны II группы. Линоленовая кислота ( $\omega_3$ ) служит предшественником эйкозапентеновой кислоты, из которой синтезируются простагландины и тромбоксаны III группы. Последние оказывают противоположный по отношению к производным линолевой кислоты, то есть не только снижают свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов и стимулируют иммунозащитные реакции и противоопухолевый иммунитет, но и препятствуют высвобождению арахидоновой кислоты из фосфолипидов биомембран. Так как простагландины являются тканевыми гормонами, очевидно, что витамин F играет регуляторную роль в жизнедеятельности клеток.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Поскольку полиненасыщенные жирные кислоты не синтезируются в организме человека, они обязательно должны содержаться в продуктах питания. Их источником являются растительные масла, получаемые из арахиса, льна, рапса, сои, шиповника, содержатся также и в животных жирах. Качественный и количественный состав входящих в растительные масла незаменимых жирных кислот имеет принципиальное значение в питании. Несомненно, большей биологической ценностью обладают  $\omega_3$  жирные кислоты. В подсолнечном масле содержится лишь около 1 % линоленовой кислоты, в то время как в льняном – 70-75 %. Ни одно растительное масло не может конкурировать с льняным в качестве пищевого источника  $\omega_3$  жирных кислот. Из животных продуктов эссенциальные  $\omega_3$  жирные кислоты в достаточном количестве содержатся лишь в свежем рыбьем жире, но и в последнем их в 1,5-2 раза меньше, чем в льняном масле. Клинические испытания, проведенные во многих странах, показали высокую эффективность льняного масла как средства профилактики и лечения атеросклероза (снижение уровня холестерина и триглицеридов, антитромботическое действие). Его с успехом применяют при онкологических заболеваниях, расстройствах иммунитета, в дерматологии, при сахарном диабете, в качестве желчегонного средства.

Суточная потребность в витамине F составляет 10 г, причем не менее половины из этого количества должно приходиться на  $\omega_3$  жирные кислоты.



жирах, осуществляет такой перенос в гидрофобной митохондриальной мембране.

**Суточная потребность.** В связи с тем, что витамин Q при обычных условиях поступает в организм в достаточных количествах, а также синтезируется непосредственно в тканях человека, точных данных относительно суточной потребности в нем нет, однако некоторые считают, что суточное количество витамина Q составляет от 30 до 45 мг. Потребность возрастает в период интенсивных физических нагрузок, беременности и кормления грудью.

### 1.3.3. Витамин B<sub>4</sub> (холин)

Холин впервые был обнаружен в 1849 г. А. Steger в желчи. Однако в чистом виде он был выделен только в 1862 году и тогда же получил впервые свое название. Физиологической роли холина стали уделять внимание после исследований К. Дьяконова, показавших, что холин входит в состав лецитина в качестве его постоянного структурного компонента. Особое положение лецитина как пищевого фактора связано не с фосфоросодержащим его компонентом, а с холином. Исключение холина из пищи ведет к развитию ожирения печени. Включение его в пищу способно предупредить и ликвидировать этот тип ожирения. В связи с этим холин был отнесен к числу незаменимых факторов питания.

**Физико-химические свойства.** Холин представляет собой аминоэтиловый спирт, содержащий три метильные группы у атомов азота (рис. 29). Гидроксильная группа при азоте находится в ионизированном состоянии, вследствие чего холин является сильным основанием.

Это бесцветное соединение, которое с трудом кристаллизуется из-за высокой гигроскопичности. Обычно это вязкая сиропообразная жидкость. Он хорошо растворим в воде и спирте, но не растворим в эфире. Холин относительно стабилен, и высокая температура (до 180° C) не разрушает его. При обработке горячей щелочью он может разрушаться с образованием триметиламина. Холин обладает способностью образовывать соли со многими органическими и неорганическими кислотами. Наиболее распространена его хлористоводородная соль.

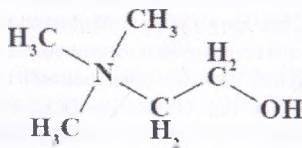


Рис. 29. Химическая структура холина.

Являясь составной частью фосфолипидов, холин практически входит в состав всех клеток тела. В животном организме он встречается не только в составе лецитина, но и в свободном состоянии. В крови свободного холина содержится около 35 мг%, причем большая часть находится в плазме и лишь незначительное количество в клетках. Содержание холина в крови человека подвержено сезонным колебаниям: наименьшее количество обычно обнаруживается в июле, а наивысшее в феврале и марте. Содержание холина в крови человека составляет 6,1-13,1 мкмоль/л. У женщин в разные периоды менструального цикла наибольшее количество – около 14 дня, а наименьшее около 26 дня. Холин в больших количествах выделяется с менструальной кровью. Холин обнаруживается и в спинномозговой жидкости. Концентрация общего и свободного холина составляет 104 - 423 и 77 - 216 нг/мл, соответственно. Свободного и связанного холина много в семенной жидкости человека.

**Метаболизм.** Холин поступает с пищей. Частично он разрушается микрофлорой кишечника (с образованием триметиламина). При высоком содержании холина в диете он всасывается путем диффузии, при низком – путем активного транспорта. В энтероцитах холин фосфорилируется:



Из кишечника фосфохолин (и частично свободный холин) в составе липопротеинов с кровью разносится по тканям, где он включается в обмен веществ.

Введенный в организм холин, выводится с мочой, желчью и потом. С мочой выделяется 0,7 – 1,5 % холина в сутки. У детей до 6 месяцев 2 г в сутки. С потом выводится около 0,01 общего количества принятого холина. При нарушении функции почек, холин и продукты его распада выводятся медленно и способствуют повышению уже имеющейся азотемии. С фекалиями холин не выделяется, кроме случаев диареи.

**Биологические функции.** Сведения о механизме действия холина свидетельствуют, что он является прежде всего составной частью биологически активного ацетилхолина – медиатора (рис. 30).

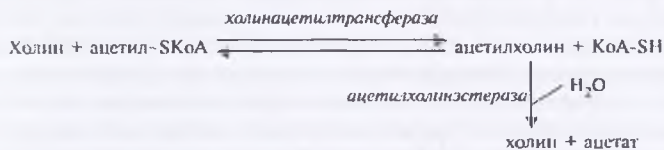


Рис. 30. Механизм участия холина в синтезе ацетилхолина.

Кроме того, холин принимает участие в реакциях трансметилирования при биосинтезе метионина, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, фосфолипидов и т.д. Фосфохолин также используется для синтеза фосфатидилхолина (лецитина). Помимо этого принимает участие в синтезе другого липида – сфингомиелина, который образуется путем переноса холина от фосфатидилхолина к керамиду.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Холин входит в состав многих пищевых продуктов. Растительные продукты содержат меньше холина, чем продукты животного происхождения. В последних содержание холина пропорционально содержанию в них фосфолипидов. Лучшим источником холина среди продуктов животного происхождения является яичный желток. Холин содержится также в печени, мозге и поджелудочной железе. Из растительных продуктов лучшим источником его являются зеленые листья и бобовые, в злаках, в зародышевой части зерна. В процессе кулинарной обработки теряется определенное количество холина. При варке мяса и печени они составляют 18%, при выпекании изделия потери незначительные.

Точных данных о потребности человека в холине нет. Обычный пищевой рацион обеспечивает в сутки от 1,5 до 4,0 г холина. Достаточное обеспечение пищи белком, витамином В<sub>12</sub>, фолиевой кислотой, заметно понижает потребность животного организма в холине. Молодой организм более чувствителен к недостатку холина, чем взрослый.

#### **Холиновая недостаточность.**

При обычном составе пищи нет оснований полагать, что у человека может возникнуть первичная холиновая недостаточность. Однако развитие вторичной холиновой недостаточности возможно. Чаше она возникает при недостатке в пище белка. Белковая недостаточность может быть не только экзогенной природы, связанной с дефицитом белка в питании, но и эндогенного происхождения, когда в результате тех или иных патологических процессов, в организме нарушается всасывание и усвоение белка. Патология печени в результате дефицита холина возможна при парантеральном питании.

### **1.3.4. Витамин В<sub>8</sub> (инозит, инозитол)**

В опытах на мышах было показано, что при отсутствии в пище этого водорастворимого фактора, помимо остановки роста, отмечаются своеобразная потеря шерстяного покрова и жировая инфильтрация печени с отложением холестерина. Добавление в пищу животных экстрактов из печени устраняло эти явления. Вещество, оказывающее лечебное действие, было названо фактором против алопеции и позже идентифицировано с фос-

формы эфиром инозита. Витаминными свойствами обладает также фитин — соль инозитфосфорной кислоты.

Инозитол представляет собой циклический шестиатомный спирт циклогексана (рис. 31).

Витамин стоек к воздействию кислот и щелочей. Наиболее распространен неактивный мезоинозит. У животных, находящихся на изотдефицитной диете, кроме специфического облысения, наблюдаются нервно-трофические расстройства, нарушение координации движений, судороги конечностей и полная потеря зрения. Инозит участвует в обмене фосфотидов.

Выделена целая группа инозитфосфотидов, структура и роль которых изучается.

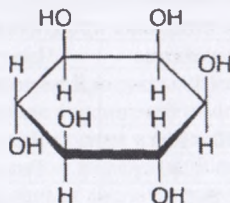


Рис. 31. Химическая структура инозита.

В крови инозит обнаружен, в том числе, и в свободной форме в концентрации 0,37-0,76 мг/дл. Дополнительным источником его является синтез в кишечнике. Сульфаниламиды и некоторые другие лекарственные вещества могут подавлять его образование микрофлорой. Выведение инозита с мочой невелико — до 12 мг в сутки, оно резко возрастает при сахарном диабете и хроническом нефрите. Инозит в организме разрушается с образованием глюкуроновой кислоты с последующим его окислением.

**Биологические функции.** Инозитол обнаружен в составе фосфолипидов (производные фосфатидной кислоты), он является компонентом фосфатидилинозитола. Биологическая роль инозитола связана с обменом фосфолипидов и образованием инозитол-1,4,5-трифосфата — одного из наиболее активных вторичных посредников (мессенджеров) внутриклеточных сигналов. Инозитол оказывает мощный липотропный эффект, тормозит развитие дистрофии печени у животных, находящихся на безбелковой диете, и у человека при злокачественных новообразованиях.

Инозит обнаружен в спинномозговой жидкости, причем его содержание не снижается при менингите и эпидемическом энцефалите. При туберкулезном менингите его концентрация увеличивается. При длительной недостаточности инозита животные погибают. Гибель наступает быстрее при

одновременном дефиците в диете парааминобензойной кислоты. Отсутствие инозита в питании, оказывает так же отрицательное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта. Нарушается двигательная функция желудка и кишечника. Существенное значение инозита имеет для развития плода и в раннем младенчестве. Для развития легких у недоношенных детей с дыхательным дистресс-синдромом (уровни в первые 2 месяца жизни примерно в 4 раза выше, чем у взрослых).

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Инозит широко распространен в природе. И кроме дрожжей и печени обнаружен во фруктах, ягодах, овощах, злаках, молоке, мясе, внутренних органах животных (табл. 15).

Таблица 15

#### **Содержание инозита в пищевых продуктах (мг на 100 г продуктов)**

<b>Продукты</b>	<b>Содержание</b>	<b>Продукты</b>	<b>Содержание</b>
Пшеничные отруби	100	Другие фрукты и овощи	21 – 85
Зеленый горошек	150 – 240	Яйца кур	11 – 50
Сердце	60 – 200	Телятина	11 – 50
Мозг	200	Рыба	11 – 50
Молоко	11 – 50		

В продуктах животного происхождения инозит находится преимущественно в связанной форме, а в растениях в виде фетина.

Инозит с лечебной целью используют при болезнях печени. В медицинской практике применяется фитин, как источник фосфора при нервных болезнях. Его назначают внутрь в дозе 0,25 – 0,5 г 3 раза в день в течении 6-8 недель.

### **1.3.5. Витамин В<sub>13</sub> (оротовая кислота)**

В 1905 году Biscaro, Belloni выделили из сыворотки коровьего молока вещество, названное ими оротовой кислотой. Впервые выделена в 1905 году из коровьего молока, позже найдена в молоке других животных, в том числе и в женском. К витаминоподобным веществам оно было отнесено в связи с его способностью усиливать рост микроорганизмов и высших животных.

**Физико-химические свойства.** Оротовая кислота (или 4-карбоксиурацил, 2,6-диоксипиримидин-4-карбоновая кислота) относится к производным пиримидиновых оснований (рис. 32). В свободном состоянии она представляет собой кристаллы белого цвета с температурой плавления

145-346° С. Молекулярный вес 156,1. В кислотах она не растворима, но хорошо растворяется в щелочах и горячей воде. Интенсивно поглощает ультрафиолетовые лучи и обладает выраженными кислотными свойствами, легко образуя соли с металлами.

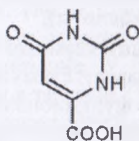


Рис. 32. Химическая структура оротовой кислоты.

**Метаболизм.** В пищевых продуктах оротовая кислота находится в виде слаборастворимых в воде соединений с минералами (соли магния, калия, кальция). Эти органические соли из полости тонкой кишки легко всасываются в кровь путем простой диффузии. В крови происходит отделение минералов, и свободная оротовая кислота транспортируется в печень, другие органы и ткани.

**Биологические функции.** Тесная связь оротовой кислоты с обменом нуклеиновых кислот, объясняет ее влияние на кроветворение, показанное в фармакологических экспериментах. Влияние оротовой кислоты распространяется на образование как эритроцитов, так и лейкоцитов. В частности она переводит эритропоз у эмбрионов с мегалобластического типа на нормобластические. У кроликов, крыс, морских свинок она увеличивает число ретикулоцитов периферической крови, при одновременном нарастании в костном мозге количества зрелых клеточных форм. Стимулирует эритропоз после кровопотерь. Оротовая кислота влияет на лейкопоз при его нарушениях вследствие проникающей радиации. При этом усиление лейкопоза было более значительным, если оротовую кислоту вводили после облучения. Оротовая кислота действует не только на лейкопоз, но и на функциональное состояние лейкоцитов. Так, оротовая кислота и ее натриевая соль увеличивают фагоцитарную способность лейкоцитов, особенно их переваривающую активность.

Оротовая кислота принимает участие в обменных процессах, происходящих в белках и фосфолипидах, в превращениях фолиевой и пантотеновой кислот, в метаболизме цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>), синтезе аминокислоты метионина. Является предшественником в биосинтезе пиримидиновых оснований, участвуя в образовании пиримидиновых нуклеотидов – уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата). Помимо этого оротовая кислота вовлекается в следующие процессы:

- утилизация глюкозы;
- синтез рибозы;
- создание и поддержание резервов АТФ;
- активация сократительных возможностей мышечных тканей;
- рост и развитие клеток и тканей, в частности мышечной ткани (за счет синтеза рибонуклеиновой кислоты);
- создание резервов мышечного карнозина.

Оротовая кислота оказывает стимулирующее влияние на белковый обмен, благотворно влияет на функциональное состояние печени, ускоряет регенерацию печеночных клеток, снижает риск развития ожирения печени, способствует снижению уровня холестерина в крови, а также улучшает сокращение миокарда, благоприятно сказывается на репродуктивной функции и процессах роста, что позволяет использовать ее в качестве фармакологического препарата (как анаболик) для лечения многих заболеваний печени, желчевыводящих путей, сердца, сосудов и мышц.

#### **Распространенность в природе и потребность.**

Из исследованных в настоящее время продуктов, наибольшее количество оротовой кислоты найдено в экстрактах дрожжей и печени, а так же в овечьем молоке. Главным источником оротовой кислоты для человека является коровье молоко. Средняя суточная потребность организма в этом веществе, по мнению большинства ученых, составляет 0,5-1,5 мг.

**Применение оротовой кислоты с лечебной, профилактической целью.** Существующее представление о роли оротовой кислоты в обмене веществ определили область ее использования в медицине. Участие оротовой кислоты в синтезе нуклеиновых кислот побудило применять ее при гематологических заболеваниях. Так у больных, страдающих анемией Аддисона-Бирмера, применение препарата в дозах от 3 до 6 г вызывало частичную гематологическую ремиссию. У больных мегалобластической анемией, которая развилась после резекции желудка, на 7-14 день лечения появлялся ретикулоцитоз. Затем наблюдалось клиническое и гематологическое улучшение, которое было, однако, непродолжительным. Рецидив анемии наступал через 5-7 месяцев. Даже во время ремиссии в костном мозге сохранялись микроцитоз и мегалобластоз.

Оротовую кислоту применяли для лечения детей, страдающих наследственной галактоземией, при этом заболевание либо отсутствует, либо резко снижена активность галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Оротовая кислота является предшественником уридинфосфата, который входит в состав уридинфосфатгалактозы.

Благоприятные результаты получены при хронических гепатитах и циррозах печени. В частности, оротат калия в дозе 1-2 г в сутки, применяемый в течение месяца, повышает концентрацию альбуминов сыворотки крови и увеличивает коэффициент эстерификации холестерина. В еще более умеренной дозе (0,5 г в день в течении 3-4 недель) оротат калия ока-



Пангамовая кислота имеет молекулярный вес 281. Соли пангамовой кислоты хорошо кристаллизуются.

В медицинской практике используются соли пангамовой кислоты. Известно комплексное соединение пангамовой кислоты с аргинином, применявшееся в лечебной практике. В настоящее время не ясна функция пангамовой кислоты, нет сведений о том, какова потребность организма человека и животных в этом веществе. Отсутствуют так же сведения о проявлениях дефицита этого витамина в организме. Не исключено, что потребность покрывается любым рационом, поскольку предполагаемая потребность в ней организма человека 2 мг в сутки. Витаминные свойства пангамовой кислоты нуждаются в подтверждении, нет данных также о коферментных функциях.

Пангамат кальция применяли при сердечно-сосудистых заболеваниях, полагая, что он окажется эффективным благодаря его антигипоксическому эффекту и липотропному действию. Хорошие результаты получены при атеросклерозе. Препарат вызывает положительные биохимические сдвиги, которые свидетельствуют о снижении гипоксии ткани. Отмечены улучшения самочувствия больных, снижение частоты жалоб на боли в области сердца и другие проявления сердечно-сосудистой недостаточности. Пангамат кальция положительно влияет на липидный обмен у больных атеросклерозом: снижается уровень холестерина и  $\beta$ -липопротеидов, содержание лецитина и альбуминов увеличивается. Витамин  $B_{15}$  снижает или полностью устраняет сердечно-сосудистую недостаточность, оказывает стимулирующее влияние на дыхание мышцы сердца, что было подтверждено прямыми измерениями во время операции на сердце.

Пангамовая кислота с достаточно выраженными положительными результатами применена в гериатрических целях. Однако, эффект был связан, в основном, с влиянием на течение атеросклероза. Наряду с благоприятными кардиологическими изменениями наблюдались повышение работоспособности, нормализация сна. Другие исследователи отмечали повышение продукции стероидных гормонов, о чем судили по увеличению количества выделяемых с мочой 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов. На уровень гормонов в крови пангамат кальция оказывал нормализующее влияние. При повышенном содержании наблюдалось снижение, а при пониженном – повышение до нормы. Одновременно улучшалось состояние обследуемых.

Весьма благоприятные данные получены при использовании пангамата кальция в комплексной терапии облитерирующего эндартериита. Снижался или исчезал болевой синдром, повышалась кожная температура в дистальных отделах конечностей, что свидетельствовало об улучшении кровообращения в пораженной конечности.

Витамин  $B_{15}$  является донором метильных групп, поэтому его использовали в терапии заболеваний печени – циррозов и гепатитов. Под

влиянием пангамата кальция нормализовался пигментный обмен, снижались содержание билирубина в крови, уменьшалась желтуха. Отмечено повышение антиоксидантной функции печени и ряда других положительных сдвигов. Он оказался эффективным при гепатитах средней степени тяжести и малоэффективным при циррозах печени. Отмечалось улучшение экскреторной функции печени, синтеза белка. Улучшение пигментного обмена наблюдалось довольно регулярно, тогда как нормализация активности печеночных ферментов достигалась не всегда. Абстинентный синдром быстрее купировался при включении в комплекс данного витамина. Положительные результаты отмечены при оценке как динамики гематологических симптомов, так и общего состояния больных.

Таким образом, пангамат кальция находит довольно широкое применение в клинической практике. Правда, не все аспекты его применения, изучены с достаточной полнотой. Наибольший материал накоплен в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и печени, что согласуется с экспериментальными данными по расшифровке механизма действия витамина В<sub>15</sub>.

Рекомендуемые суточные дозы для взрослого 150-300 мг.

### 1.3.7. Карнитин

Карнитин – аминокислота, природное вещество, родственное витамину группы В. В отличие от витаминов, карнитин синтезируется в организме, поэтому его называют витаминоподобным веществом. Карнитин был открыт В. С. Гулевичем и Р. З. Кримбергом в 1905 году. В 1960 г. впервые был синтезирован. В 1962 году была определена роль карнитина – он переносит длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану.

**Физико-химические свойства.** Карнитин – белый кристаллический, гигроскопический порошок. Температура плавления – 197° С. Легко растворим в воде и горячем спирте. Практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле. Удельное вращение от -29° до -32°. Карнитин существует в двух стереоизомерных формах: L-форма и D-форме. В клетках млекопитающих содержится L-карнитин, D-карнитин имеет синтетическое происхождение. Биологической активностью обладает только L-карнитин. D-карнитин не оказывает положительного влияния на организм, являясь конкурентным антагонистом левокарнитина. По физическим свойствам: белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, мало растворим в этаноле.

По химическому строению карнитин является  $\gamma$ -триметиламино- $\beta$ -оксибутиратом (рис. 34).

Пангамовая кислота имеет молекулярный вес 281. Соли пангамовой кислоты хорошо кристаллизуются.

В медицинской практике используются соли пангамовой кислоты. Известно комплексное соединение пангамовой кислоты с аргинином, применявшееся в лечебной практике. В настоящее время не ясна функция пангамовой кислоты, нет сведений о том, какова потребность организма человека и животных в этом веществе. Отсутствуют так же сведения о проявлениях дефицита этого витамина в организме. Не исключено, что потребность покрывается любым рационом, поскольку предполагаемая потребность в ней организма человека 2 мг в сутки. Витаминные свойства пангамовой кислоты нуждаются в подтверждении, нет данных также о коферментных функциях.

Пангамат кальция применяли при сердечно-сосудистых заболеваниях, полагая, что он окажется эффективным благодаря его антигипоксическому эффекту и липотропному действию. Хорошие результаты получены при атеросклерозе. Препарат вызывает положительные биохимические сдвиги, которые свидетельствуют о снижении гипоксии ткани. Отмечены улучшения самочувствия больных, снижение частоты жалоб на боли в области сердца и другие проявления сердечно-сосудистой недостаточности. Пангамат кальция положительно влияет на липидный обмен у больных атеросклерозом: снижается уровень холестерина и  $\beta$ -липопротеидов, содержание лецитина и альбуминов увеличивается. Витамин  $B_{15}$  снижает или полностью устраняет сердечно-сосудистую недостаточность, оказывает стимулирующее влияние на дыхание мышцы сердца, что было подтверждено прямыми измерениями во время операции на сердце.

Пангамовая кислота с достаточно выраженными положительными результатами применена в гериатрических целях. Однако, эффект был связан, в основном, с влиянием на течение атеросклероза. Наряду с благоприятными кардиологическими изменениями наблюдались повышение работоспособности, нормализация сна. Другие исследователи отмечали повышение продукции стероидных гормонов, о чем судили по увеличению количества выделяемых с мочой 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов. На уровень гормонов в крови пангамат кальция оказывал нормализующее влияние. При повышенном содержании наблюдалось снижение, а при пониженном – повышение до нормы. Одновременно улучшалось состояние обследуемых.

Весьма благоприятные данные получены при использовании пангамата кальция в комплексной терапии облитерирующего энтерита. Снижался или исчезал болевой синдром, повышалась кожная температура в дистальных отделах конечностей, что свидетельствовало об улучшении кровообращения в пораженной конечности.

Витамин  $B_{15}$  является донором метильных групп, поэтому его использовали в терапии заболеваний печени – циррозов и гепатитов. Под

влиянием пангамата кальция нормализовался пигментный обмен, снижались содержание билирубина в крови, уменьшалась желтуха. Отмечено повышение антиоксидантной функции печени и ряда других положительных сдвигов. Он оказался эффективным при гепатитах средней степени тяжести и малоэффективным при циррозах печени. Отмечалось улучшение экскреторной функции печени, синтеза белка. Улучшение пигментного обмена наблюдалось довольно регулярно, тогда как нормализация активности печеночных ферментов достигался не всегда. Абстинентный синдром быстрее купировался при включении в комплекс данного витамина. Положительные результаты отмечены при оценке как динамики гематологических симптомов, так и общего состояния больных.

Таким образом, пангамат кальция находит довольно широкое применение в клинической практике. Правда, не все аспекты его применения, изучены с достаточной полнотой. Наибольший материал накоплен в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и печени, что согласуется с экспериментальными данными по расшифровке механизма действия витамина В<sub>15</sub>.

Рекомендуемые суточные дозы для взрослого 150-300 мг.

### 1.3.7. Карнитин

Карнитин – аминокислота, природное вещество, родственное витаминам группы В. В отличие от витаминов, карнитин синтезируется в организме, поэтому его называют витаминоподобным веществом. Карнитин был открыт В. С. Гулевичем и Р. З. Кримбергом в 1905 году. В 1960 г. впервые был синтезирован. В 1962 году была определена роль карнитина – он переносит длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану.

**Физико-химические свойства.** Карнитин – белый кристаллический, гигроскопический порошок. Температура плавления – 197° С. Легко растворим в воде и горячем спирте. Практически нерастворим в ацетоне, эфире и бензоле. Удельное вращение от -29° до -32°. Карнитин существует в двух стереоизомерных формах: L-форма и D-форме. В клетках млекопитающих содержится L-карнитин, D-карнитин имеет синтетическое происхождение. Биологической активностью обладает только L-карнитин. D-карнитин не оказывает положительного влияния на организм, являясь конкурентным антагонистом левокарнитина. По физическим свойствам: белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, мало растворим в этаноле.

По химическому строению карнитин является γ-триметиламино-β-оксибутиратом (рис. 34).

**Биологическая функция.** Можно выделить следующие функции карнитина:

1. Транспорт одноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс.

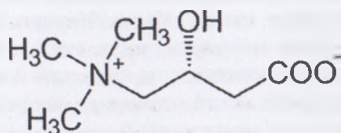


Рис. 34. Химическая структура карнитина.

Наряду с белками и углеводами основными источниками энергии являются жиры. Образование энергии из жиров зависит от согласованной работы множества ферментов и переносчиков. Конечной и одной из важнейших стадий этого процесса является окисление жирных кислот и синтез АТФ в митохондриях. Уровень синтеза АТФ зависит от поступления жирных кислот внутрь митохондрий. Ключевым участником этого процесса является L-карнитин, который транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану последних, в которых происходит их  $\beta$ -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией. Ацильная группа переносится с атома серы КоА на гидроксильную группу карнитина с образованием ацилкарнитина, который диффундирует через внутреннюю митохондриальную мембрану (рис. 35).

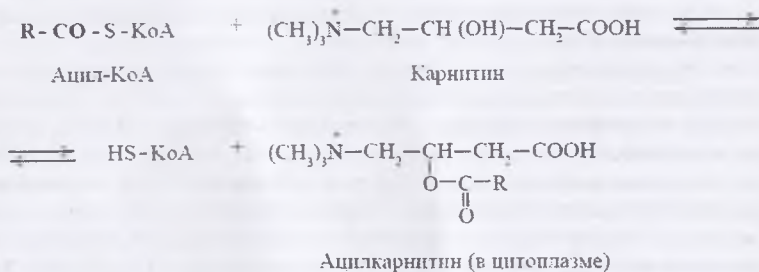


Рис. 35. Образование ацилкарнитина.

Реакция протекает при участии специфического цитоплазматического фермента карнитин-ацилтрансферазы. Уже на той стороне мембраны,

которая обращена к матриксу, ацильная группа переносится обратно на КоА, что термодинамически выгодно, поскольку О-ацильная связь в карнитине обладает высоким потенциалом переноса группы. Иными словами, после прохождения ацилкарнитина через мембрану митохондрий происходит обратная реакция – расщепление ацилкарнитина при участии HS-КоА и митохондриальной карнитин-ацилтрансферазы (рис. 36).

В более древних органеллах – оксисомах, пероксисомах, карнитин обеспечивает и челночный механизм по доставке ацетил-КоА в цитоплазму для пластических целей. Из молодых органелл – митохондрий, мембрана которых в обратном направлении непроницаема для карнитина, транспорт ацетил-КоА в цитоплазму осуществляется с помощью цитрата, а поступающий в митохондрии карнитин декарбоксилируется до β-метилхолина с последующим удалением.

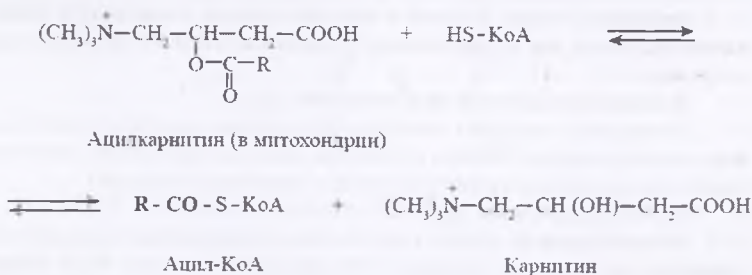


Рис. 36. Расщепление ацилкарнитина при участии HS-КоА и митохондриальной карнитин-ацилтрансферазы.

## 2. Контроль и модуляция внутриклеточного пула КоА.

L-Карнитин играет также важную роль в сохранении стабильного уровня кофермента А (КоА), который необходим для активирования карбоксилсодержащих метаболитов. Тем самым карнитин включается в промежуточный обмен в целом, регулируя соотношение ацил-КоА/КоА и поддерживая необходимый уровень свободного КоА в клетке. КоА необходим для β-окисления, для катаболизма некоторых аминокислот, для дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков, для функционирования пируватдегидрогеназы и, следовательно, для работы цикла трикарбоновых кислот. L-Карнитин способствует удалению короткоцепочечных жирных кислот из митохондрии, освобождая внутримитохондриальный КоА, стабилизация уровня которого и функциональная взаимосвязь между пулами

КоА и левокарнитина являются жизненно важными для оптимизации энергетического метаболизма.

### **3. Дезинтоксикация органических кислот и ксенобиотиков.**

Цитотоксические органические кислоты, как и ксенобиотики, биотрансформируются превращением в производные ацил-СоА, которые удаляются из дальнейшего катаболического процесса.

### **4. Анаболические функции.**

Анаболический эффект L-карнитина был установлен экспериментально, а также опытом длительного применения в медицинской и спортивно-медицинской практике без объяснения механизма действия. Возможно, анаболические функции L-карнитина осуществляются путем участия в метаболизме фосфолипидов за счет поддержания оптимального соотношения ацил-КоА/КоА. Анаболическое действие L-карнитина обусловлено как повышением секреции и ферментативной активности желудочного и кишечного соков, в связи с чем повышается усвояемость пищи, в частности белка, так и увеличением производительности при физических нагрузках.

### **5. Защитное действие при апоптозе.**

L-карнитин оказывает защитное действие при апоптозе, что обусловлено ингибированием синтеза церамидов (мощные промоторы клеточного апоптоза) и активности каспаз (ключевые медиаторы апоптоза).

### **6. Нейрозащитный эффект.**

Нейрозащитный эффект L-карнитина, установленный в серии экспериментов на животных (введение метамфетамина), может быть связан с предотвращением нарушения метаболических процессов, вызванных метамфетамином и приводящих к дефициту энергии. Влияние L-карнитина на снижение токсичности, вызываемой введением метамфетамина, продолжает изучаться.

**Распространенность и потребность.** В организме животных и человека наиболее вероятным источником образования карнитина является глутаминовая кислота, из которой предварительно путем декарбоксилирования образуется аминоксимазляная кислота. Карнитин содержится во всех органах, особенно в большом количестве в тканях с необходимостью высокого энергетического обеспечения – мышцах, миокарде, мозге, печени, почках. Он обнаружен так же в фильтрате дрожжевого и печеночного экстрактов, позвоночных и беспозвоночных. Потребность в карнитине достаточно индивидуальна (в среднем 200-500 мг/сут для взрослого человека) и значительно повышается (в 4-20 раз) при умственных, физических и эмоциональных нагрузках, заболеваниях и особых функциональных состояниях (стресс, беременность, кормление грудью, спорт и др.). Эндогенный синтез у взрослого человека обеспечивает только около 10% потребности организма в карнитине и требует участия витаминов С, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, железа, ряда аминокислот и ферментов. При дефиците хотя бы

одного из компонентов может развиваться недостаточность карнитина с ее многообразными системными проявлениями. Карнитин содержится в организме в больших количествах, что не позволяет с уверенностью причислить его к группе витаминов, хотя активное участие карнитина в обмене веществ несомненно.

### 1.3.8. Парааминобензойная кислота (ПАБК)

Впервые о наличии вещества, обладающего витаминными свойствами, сообщил Stemp (1939). Этот фактор был необходим для размножения микроорганизмов. Исследованиями Woods (1940) показано, что вещество выделяемое из *Streptococcus haemolyticus*, способно снизить бактериостатический эффект введения сульфаниламидов. Этим веществом оказалась ПАБК (рис. 37).

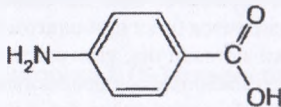


Рис. 37. Химическая структура ПАБК.

#### Физико-химические свойства.

Два структурных аналога с расположением радикалов в орто- и метаположениях биологически неактивны. Это кристаллическое вещество белое, с желтоватым оттенком, имеет точку плавления 186-187° С, трудно растворимо в воде, легче – в спирте и эфире. Химически стойкая, выдерживает кипячение в кислой и щелочной среде. Применяется в медицине при инфекционных заболеваниях, в качестве бактериостатических средств. Используются также производные ПАБК (новокаин, анестезин), обладающие местным анестезирующим действием.

Метаболизм. Принятая во внутрь, ПАБК частично всасывается в верхних отделах кишечника, частично используется микрофлорой толстого кишечника для синтеза фолиевой кислоты. В крови ПАБК обнаруживаются в значительных количествах: 2-70 мкг/дл, с мочой она выводится преимущественно в ацелированном виде. Содержание в крови и выведение из организма с мочой изменяется при различных заболеваниях. Наиболее высокое содержание у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, минимальное при хроническом гепатите, болезни Боткина, при язвенной болезни и др. С калом выводится 250 мкг ПАБК.

**Биологические функции.** ПАБК обладает широким спектром физиологического действия на организм, являясь составной частью фолиевой и фолиновой кислот, способствует синтезу пуринов и пиримидинов, а, следовательно, РНК и ДНК. Она оказывает влияние на обмен некоторых биогенных аминов. Доказано ее антигистаминное действие, что важно при применении препаратов послеоперационного периода.

Тормозящее рост микробов действие сульфаниламидов можно снять введением фолиевой кислоты. В этом случае наличие ПАБК не является необходимым. Отмечают положительное влияние ПАБК на ЦНС (нормализуются процессы внутреннего торможения). Она оказывает влияние на функцию щитовидной железы. Длительное введение токсических доз препарата приводит к подавлению секреции тироксина и гиперплазии щитовидной железы. Малые дозы 100-200 мг на прием, снижают гиперфункцию щитовидной железы, что в частности проявляется в нормализации основного обмена, уменьшением величин газообмена и потреблении кислорода. ПАБК влияет на обмен гормонов. Она замедляет окисление адреналина. Под ее влиянием нормализуется цикл при олигоменореях.

ПАБК практически нетоксична, гипервитаминоз не описан. Однако при передозировке может наблюдаться депрессивное состояние, гипотония. Использование кислоты в больших дозах 4-6 г в сутки, в комплексной терапии риккетсиозов оказалась весьма эффективной, снижалась смертность от данного заболевания. По сравнению с обычными терапевтическими методами раньше наступали снижение температуры и выздоровление. ПАБК снижает токсичность некоторых веществ, в частности мышьяка и сурьмы. В связи с фотозащитным действием она используется при фотодерматозах, в косметических мазях для защиты от загара.

В дозе 0,1-0,5 г использовалась при лечении больных атеросклерозом, гипертонической болезнью. В результате курсовой терапии длительностью 20 дней отмечалось улучшение общего самочувствия, повышалась работоспособность. Внутримышечное введение оказалось эффективным при мышечных кровотечениях. Ее введение усиливает действие противоопухолевых препаратов сарколизина в отношении саркомы 45 и опухоли Гарнинга-Пасси. Одновременно отмечалось стимулирующее влияние на эритропоэз.

Широко используются структурные аналоги ПАБК, в частности сульфаниламиды, обладающие антибактериальными свойствами. Предполагают, что сульфаниламидные препараты вследствие структурного сходства могут конкурентно замещать ПАБК в ферментных системах микроорганизмов с последующей остановкой их роста и размножения (рис. 38). Коферментные функции этой кислоты не установлены, но, являясь составной частью коферментов фолиевой кислоты, ПАБК тем самым участвует во многих процессах обмена.

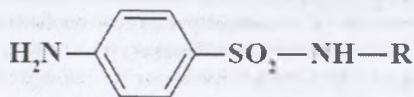


Рис. 38. Обобщенная структура сульфаниламидных препаратов.

#### Распространенность и потребность.

ПАБК широко распространена в пищевых продуктах. Впервые ее выделили из дрожжей. В значительных количествах содержится в печени (2,5 мкг/г), в почках (1,8 мкг/г), в сердце (1,35 мкг/г), в дрожжах (4 мкг/г) и грибах (1,3 мкг/г). В других продуктах: коровьем молоке, куриных яйцах, моркови, шпинате, пшенице содержатся значительно меньше.

Объем суточной потребности не установлен.

#### 1.3.9. Витамин U (S-Метилметионин)

Витамин U (S-метилметионин; противоязвенный фактор) впервые обнаружен в 1950 г. в сырых овощах, парном молоке и печени. Поскольку сок сырых овощей (например, капусты) предотвращал или задерживал в эксперименте развитие индуцированной язвы желудка, было высказано предположение, что язвенная болезнь вызывается недостатком особого пищевого фактора, содержащегося в овощах и относящегося, очевидно, к витаминам. Активное начало было предложено называть витамином U (от лат. ulcus – язва). В настоящее время витамин U выделен из капустного сока в кристаллическом виде. Также осуществлен его химический синтез. Препарат оказался в 1000 раз более активным при лечении язвенной болезни, чем исходный капустный сок. Уже через 2-3 дня после приема его значительно ослабевают боли, а через 15-20 дней рентгенологически почти не обнаруживаются органические изменения слизистой оболочки желудка.

Витамин U оказался по своей химической природе S-метилметионином (рис. 39).

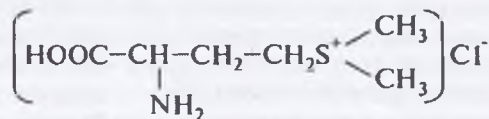


Рис. 39 Химическая структура витамина U.

**Физико-химические свойства.** Витамин U хорошо растворим в воде. При температуре 100° С легко разрушается, особенно в нейтральной и щелочной средах. Устойчив в кислой среде.

**Биологические функции.** Витамин U является активированной формой метионина с высоким энергетическим действием и может быть активным донором метильных групп. Этим объясняется его стимулирующее на регенерацию действие при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Показано его участие в синтезе метионина и некоторых других соединений, нуждающихся в метильных группах. Вероятно его липотропное действие на печень (поскольку он участвует в синтезе холина – липотропного вещества).

Витамин U улучшает моторную функцию толстого и тонкого кишечника, а так же желчного пузыря.

**Распространенность и потребность.** Источниками витамина U для человека являются свежая капуста, зелень петрушки и репы, морковь, лук, перец, зеленый чай, бананы, фрукты, сырое молоко и др. (табл. 16).

Таблица 16

**Содержание витамина U в некоторых продуктах  
(мг% в пересчете на сухой вес)**

Продукты	Содержание
Томаты зрелые, красные	18,7 – 47,5
Томаты незрелые, зеленые	46,7 – 48,2
Сельдерей, стебель	17,4
Капуста белокочанная, листья	84,6
Капуста, кочерыжка	35,9
Спаржа, побеги	100 – 160
Чай зеленый	4,6
Чай черный	нет

**1.3.10. Витамин N (липовая кислота)**

В 1951 г. было выделено вещество, которое активно участвовало в обмене пирувата и ацетил-КоА – ключевых метаболитов клетки. Оно было названо **липовая кислота**, так как хорошо растворялась в жирорастворителях. По химическому строению липовая кислота является тиопроизводным валериановой кислоты, способным легко подвергаться окислительно-восстановительным превращениям (рис. 40).

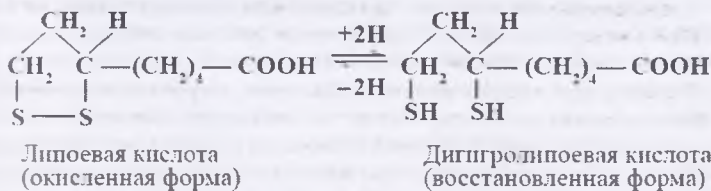


Рис. 40. Окислительно-восстановительные реакции липоевой кислоты.

**Физико-химические свойства.** Полученная синтетически  $\alpha$ -липоевая кислота, представлена смесью право и левовращающих изомеров, из которых только первый обладает биологической активностью. Естественная, природная, правовращающаяся формула липоевой кислоты плавится при 46-48° С, а синтетически полученный DL-изомер – при 60-61° С. Неспецифические метаболические эффекты липоевой кислоты и ее производных на самых различных биологических объектах или в отдельных реакциях обусловлены высокой реакционной активностью обоих атомов серы, входящих в ее молекулу. Особое каталитическое действие липоевая кислота оказывает, таким образом, в реакции превращения активного сульфата в сульфит, и наоборот.

**Метаболизм.** Липоевая кислота легко всасывается и в клетках организма включается в состав ферментов (своей карбоксильной группой присоединяется к  $\epsilon\text{NH}_2$ -группе лизина фермента) в качестве кофермента.

До настоящего времени дискутируется вопрос о том, следует ли считать липоевую кислоту витамином для человека (в печени крысы она может синтезироваться в незначительных количествах).

**Биологические функции.** Роль липоевой кислоты заключается в следующем:

1. Липоевая кислота является **коферментом** (одним из пяти) пируват- и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназ. Эти мультиферменты осуществляют реакции окислительного декарбоксилирования названных кетокислот. Пируватдегидрогеназная реакция является ключевой в обмене глюкозы, а  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа – один из ферментов центрального метаболического пути клетки (цикла Кребса). В этих реакциях липоевая кислота выполняет роль переносчика электронов и ацильных групп.
2. Липоевая кислота – идеальный **антиоксидант**. Обнаружена ее высокая эффективность в защите организма от повреждающего действия радиации и токсинов. Она удаляет свободные радикалы, образующиеся при окислении пирувата в митохондриях, реактивирует другие антиоксиданты – витамины Е и С, а также тиоредоксин и глутатион (глутатион – трипептид, наряду с аскорбатом является основным водорастворимым антиоксидантом клетки). Липоевая кислота предохраняет от перекисной

модификации атерогенные липопротеиды (липопротеиды низкой и очень низкой плотности). Синергичное действие липоевой кислоты с витаминами Е и С является мощной протекцией атеросклероза.

3. Известно, что экспрессия некоторых генов, вызывающих развитие иммунодефицита человека, зависит от множества клеточных факторов транскрипции, один из которых называется ядерным фактором: карра В. Этот и другие ядерные факторы могут быть активированы свободными радикалами. Липоевая кислота способна подавлять активацию вредоносных генов, вызываемую продуктами свободнорадикального окисления. Поскольку сходная активация ненормальной экспрессии генов лежит в основе канцерогенеза, липоевая кислота играет определенную роль в профилактике рака.
4. Липоевая кислота увеличивает эффективность утилизации глюкозы клетками (путем влияния на белок-транспортер глюкозы  $T_1$ ), ингибирует деградацию инсулина, снижает уровень гликозирования белков – отсюда понятна эффективность применения липоевой кислоты при сахарном диабете.

#### **Фармакологическая характеристика, лечебное применение.**

Два обстоятельства учитываются в настоящее время при обосновании лечебного применения липоата: биохимические представления о роли липоевой кислоты в обмене веществ (превращение  $\alpha$ -кетокислот, тиолдисульфидный характер соединения) и выраженное гепатотропное действие препарата. Лечебные дозы липоевой кислоты обладают слабым гипогликемическим действием, заметно усиливают лечебное действие сульфаниламочевины при экспериментальном сахарном диабете. Активирует потребление глюкозы и пирувата тканями, повышая уровень гликогена в печени. В липидном обмене после введения липоевой кислоты наблюдается увеличение уровня холестерина в печени нормальных кроликов. При атеросклерозе и гипертонической болезни у людей липоевая кислота незначительно снижает уровень холестерина и общих липидов сыворотки крови. Наличие активных тиоловых групп у липоевой кислоты может быть эффективно использовано для защиты оксигемоглобина от сильных окислителей, от повреждающего действия 4-х хлористого углерода на печень, от токсического действия тяжелых металлов, аллоксана или гистамина.

#### **Распространенность и потребность.**

Липоевая кислота широко распространена в природе в основном в связанном виде. Наибольшее количество ее находят в митохондриях и хлоропластах. Ориентировочная потребность для человека составляет 1-2 мг липоевой кислоты в сутки. До настоящего времени почти нет сведений о механизмах биосинтеза липоевой кислоты.

## Глава 2 МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ И ВИТАМИНЫ

### 2.1. Особенности метаболизма клетки в норме и при патологии

В каждой клетке протекают сотни химических реакций, совокупность которых носит название обмен веществ (метаболизм). Однако обмен веществ в организме человека протекает не хаотично; он интегрирован и тонко настроен. Все превращения органических веществ, процессы синтеза и распада взаимосвязаны, координированы и регулируются механизмами, придающими химическим процессам нужное направление. В организме человека вообще, не существует самостоятельного обмена белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Все превращения объединены в целостный процесс метаболизма, подчиняющийся диалектическим закономерностям взаимозависимости и взаимообусловленности, допускающий также взаимопревращения между отдельными классами органических веществ. Подобные взаимопревращения диктуются физиологическими потребностями организма, а также целесообразностью замены одних классов органических веществ другими в условиях блокирования какого-либо процесса при адаптационных процессах и патологии.

Принципиально метаболизм включает в себя три взаимосвязанных между собой процесса:

1. Распад органических веществ (углеводы, жиры, белки) с аккумуляцией энергии – энергетическое звено.
2. Синтез мономеров и макромолекул (с затратой энергии), в том числе гормонов, ферментов, кофакторов и пр. – пластическое звено.
3. Процесс обезвреживания и выведение токсичных продуктов полученных в результате обмена веществ (продуктов метаболизма), в том числе свободных радикалов – звено утилизации.

Основные метаболические пути является общими для большинства клеток и организмов. Эти пути, в результате которых осуществляются син-



заны между собой и формируют систему промежуточного метаболизма (рис. 42).



Рис. 42. Структура системы промежуточного метаболизма.

Из многочисленных метаболитов наиболее важными являются – пировуат и ацетил-КоА. Эти соединения являются связующими элементами между метаболизмом белков, углеводов и липидов. К метаболическому пулу принадлежат также промежуточные метаболиты лимонного цикла. Этот циклический путь (цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса) играет как катаболическую, так и анаболическую роль, то есть является амфиболическим. Конечными продуктами разрушения органических веществ у животных являются диоксид углерода (CO<sub>2</sub>), вода (H<sub>2</sub>O) и аммиак (NH<sub>3</sub>). Аммиак превращается в мочевины и в такой форме выводится из организма.

### 2.1.1. Энергетическое звено метаболизма

Источником энергии, используемым организмом для выполнения всех видов работ является энергия химической связи. Высвобождение

энергии осуществляется в результате окислительно-восстановительного распада простых метаболитов: глюкозы, аминокислот, глицерина, жирных кислот, которые получаются при превращении сложных вещества в пищеварительном тракте.

На I этапе полисахариды расщепляются до моносахаридов (обычно гексоз). Жиры распадаются на глицерин и высшие жирные кислоты, а белки – на составляющие их свободные аминокислоты. Эти процессы в основном являются гидролитическими, и освобождающаяся в небольшом количестве энергия используется в качестве тепла.

На II этапе мономерные молекулы (гексозы, глицерин, жирные кислоты и аминокислоты) подвергаются дальнейшему распаду, в процессе которого образуются богатые энергией фосфатные соединения и ацетил-КоА. В частности, при гликолизе гексозы расщепляются до пировиноградной кислоты и далее до ацетил-КоА. Этот процесс сопровождается образованием ограниченного числа богатых энергией фосфатных связей путем субстратного фосфорилирования. Высшие жирные кислоты на этом этапе распадаются до ацетил-КоА, в то время как глицерин окисляется по гликолитическому пути до пировиноградной кислоты и далее до ацетил-КоА.

Использование аминокислот как источника энергии (при дефиците углеводов) осуществляется по разному. Одни аминокислоты непосредственно превращаются в метаболиты цикла Кребса (глутамат, аспарат), другие – опосредованно через глутамат (пролин, гистидин, аргинин), третьи – в пируват и далее в ацетил-КоА (аланин, серин, глицин, цистеин). Ряд аминокислот, в частности лейцин, изолейцин, расщепляется до ацетил-КоА, а из фенилаланина и тирозина, помимо ацетил-КоА, образуется оксалоацетат через фумаровую кислоту.

Таким образом II этап – это этап образования ацетил-КоА, являющегося по существу единым (общим) промежуточным продуктом катаболизма основных пищевых веществ в клетках.

На III этапе ацетил-КоА подвергаются окислению («сгоранию») в цикле трикарбоновых кислот. Окисление сопровождается образованием восстановленных форм НАДН и ФАДН<sub>2</sub>. По существу первые три этапа можно определить как процесс катаболического превращения крупных молекул (рис. 43).

На IV этапе осуществляется перенос электронов от восстановленных нуклеотидов на кислород (через дыхательную цепь). Он сопровождается образованием конечного продукта – молекулы воды. Этот транспорт электронов сопряжен с синтезом АТФ в процессе окислительного фосфорилирования.

Окислительное фосфорилирование самый эффективный способ синтеза АТФ, в результате которого компоненты дыхательной цепи катализируют перенос электронов от НАДН (или восстановленного убихинона) на молекулярный кислород. При этом образуется энергия для синтеза АТФ.

Это постоянно действующий и наиболее эффективный путь энергообразования в клетках всех типов, так как в нем наряду с глюкозой, могут быть использованы не только жирные кислоты, но и кетоновые тела. Подчеркнем, что при снижении парциального давления кислорода до 90 мм.рт.ст. скорость аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования существенно снижаются. Клиническим эквивалентом этого снижения являются слабость, разбитость, плохое самочувствие в целом.

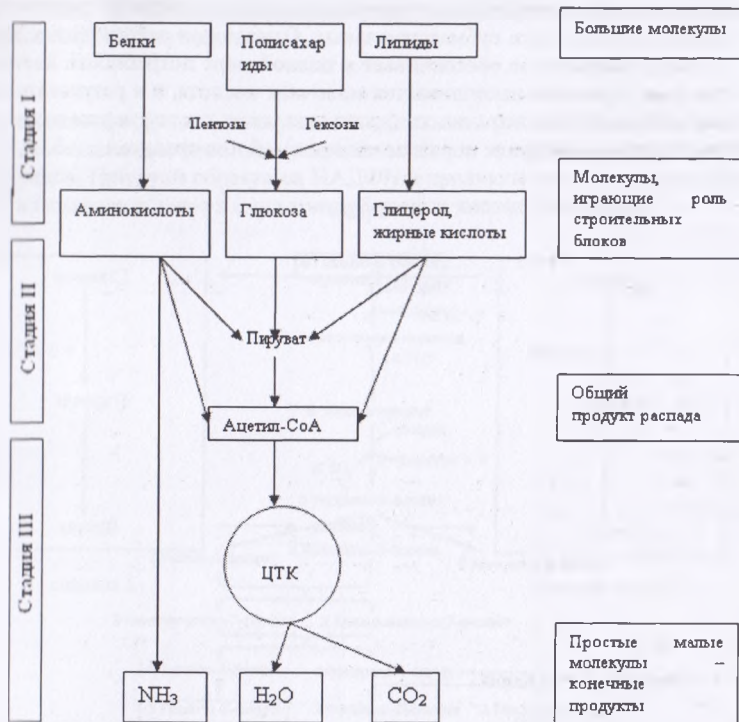


Рис. 43. Этапы катаболического превращения крупных молекул.  
Примечание: ЦТК – цикл трикарбоновых веществ.

Помимо основного источника энергии описанного выше существуют альтернативные источники получения энергии:

1. Анаэробный гликолиз – при отсутствии или недостатке в клетке кислорода пировиноградная кислота подвергается восстановлению до молочной кислоты (боли в мышцах, возникающие через некоторое время по-

сле непривычной интенсивной физической нагрузки, связаны именно с накоплением в них молочной кислоты). Образование молочной кислоты не является конечным продуктом обмена веществ. Под действием лактатдегидрогеназы молочная кислота окисляется снова в пируват. Кроме того, током крови молочная кислота переносится в печень, где превращается в глюкозу, которая через кровь разносится по всему организму (цикл Кори) (рис. 44). Без существенных последствий для организма анаэробный гликолиз может покрывать кратковременные энергетические нагрузки, даже субмаксимальные. Однако при заболеваниях анаэробный гликолиз не обеспечивает в полной мере потребности клеток в энергии, при этом накапливается молочная кислота, и в результате этого возникает недостаточность функциональных систем, в том числе, не связанную напрямую с пораженной системой или органом.

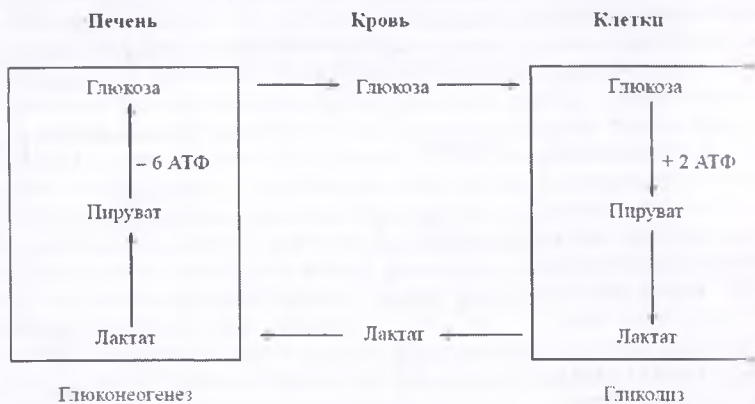


Рис. 44. Цикл Кори.

2. Субстратное фосфорилирование – образование АТФ в ходе метаболического цикла (переход сукцинат-КоА в сукцинат в цикле Кребса и образование пирувата при гликолизе) (рис. 45). Эти реакции способны на некоторое время поддерживать жизнедеятельность организма в отсутствие окислительного фосфорилирования.

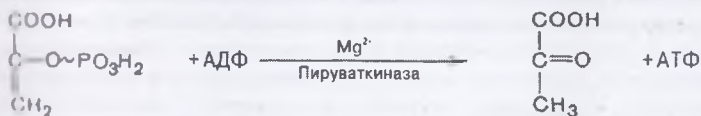


Рис. 45. Пример реакции субстратного фосфорилирования. Образование пирувата в гликолизе.

1) Пентозофосфатный путь окисления глюкозы (или «пентозный шунт») – необходим для синтеза жирных кислот и предшественников нуклеотидов. При этом образуется НАДФН и продукты способные включаться в гликолиз и далее в цикл трикарбоновых кислот (рис. 46).

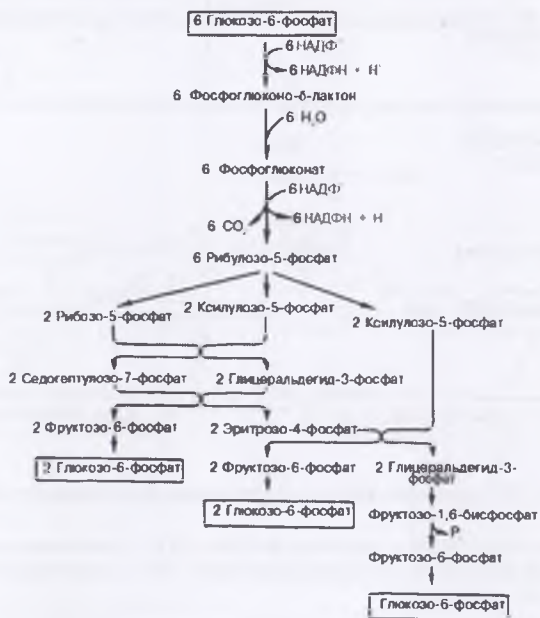


Рис. 46. Пентозофосфатный цикл.

Примечание: цифрами показано количество молекул, вступивших или образовавшихся в реакции.

4. Гидролиз креатинфосфата – быстрый и кратковременный путь получения энергии за счет гидролиза креатинфосфата (рис. 47).

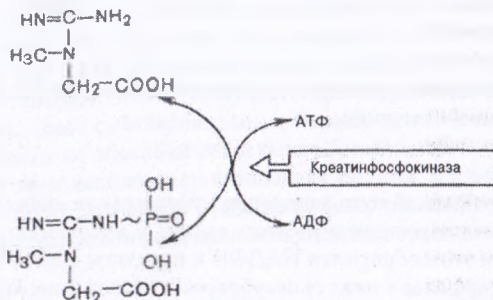


Рис. 47. Ферментативная реакция с участием креатинфосфокиназы.

5. Образование инозинмонофосфата в результате конверсии АДФ в АТФ и АМФ (рис. 48).

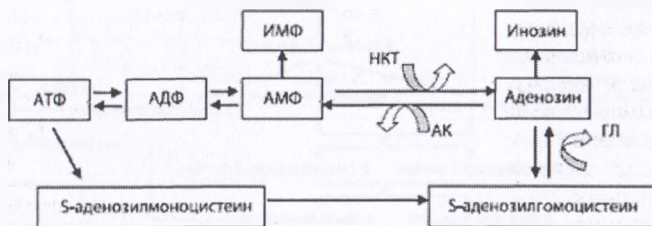


Рис. 48. Основные пути внутриклеточной биотрансформации аденозина.

Примечание: ИМФ – инозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, НКТ – 5-нуклеотидаза, АК – аденозинкиназа, ГЛ – гидролаза.

6.  $\beta$ -Окисление жирных кислот – происходит в митохондриях, при низкой концентрации пирувата и высоком содержании  $\text{НАД}^+$  (рис. 49). Таким образом, основным источником энергии является цикл Кребса сопряженный с окислительным фосфорилированием. Главным и быстро мо-

близуемым исходным субстратом служит глюкоза. Ее метаболизм покрывает основной обмен и обеспечивает жизнедеятельность организма. Главным регуляторным механизмом цикла трикарбоновых кислот и, отчасти окислительного фосфорилирования, является кругооборот окислительно-восстановительных эквивалентов, которые обозначают отношением НАДН/НАД+.

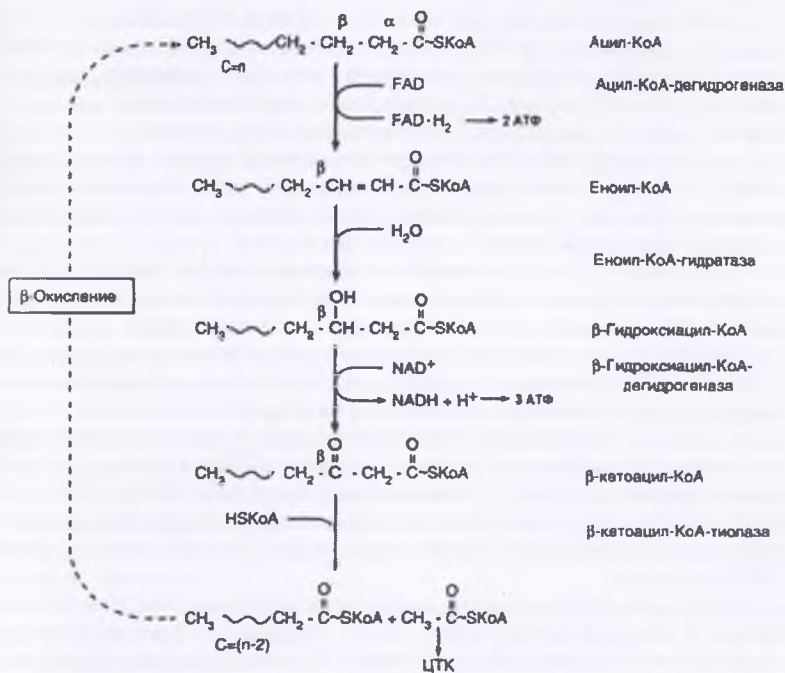


Рис. 49.  $\beta$ -Окисление жирных кислот (по Березову Т.Т., Коровкину Б.Ф., 1998).

### 2.1.2. Пластическое звено метаболизма

Синтез мономеров и макромолекул, в том числе гормонов, ферментов, кофакторов является основным фактором жизнедеятельности клетки,

без которого невозможно предствавить нормальную жизнедеятельность организма.

Наиболее сложным и важным является процесс синтеза белка. От этого зависит приспособление к физиологическим потребностям при изменении внутренних и внешних условий. То есть синтез белка регулируется внешними и внутренними факторами и условиями, которые диктуют клетке какой набор белка и его количество необходимо синтезировать для выполнения физиологических функций.

Любая живая клетка способна синтезировать белки особенно в период роста и развития клеток (фаза клеточного цикла  $G_1$ ). В это время активно синтезируются белки для построения клеточных органоидов, мембран, синтезируются ферменты. Биосинтез белков идет интенсивно и в зрелых клетках, этим и определяется их функциональная активность: в клетках пищеварительных желез, синтезирующих белки-ферменты (пепсин, трипсин), в клетках желез внутренней секреции, синтезирующих белки-гормоны (инсулин, соматотропин), плазматические клетки синтезируют иммуноглобулины, Т-лимфоциты – цитокины и т.д.

Биосинтез белка – сложнейший многостадийный процесс синтеза полипептидной цепи в клетках живых организмов. Упрощенно биосинтез белка можно разделить на стадии транскрипции и трансляции.

Транскрипция – процесс считывания генетического кода с молекулы ДНК. В ДНК содержится и хранится информация о составе первичных структур разных белков. Отрезок ДНК, содержащий информацию о структуре одного белка, называют геном. Молекула ДНК представляет собрание множества генов. При этом на одной из цепочек ДНК синтезируется одноцепочечная молекула информационной или матричной РНК (мРНК). Каждой аминокислоте соответствует участок цепи ДНК из трех рядом стоящих нуклеотидов (кодон). Основную роль в транскрипции играет фермент РНК-полимераза.

Готовая мРНК, кодирующая аминокислотную последовательность будущей белковой цепи, образует затем сложный комплекс со специальной клеточной органеллой – рибосомой. На рибосомах идет второй этап биосинтеза белка – трансляция.

Трансляция заключается в синтезе полипептидной цепи в соответствии с информацией, закодированной в мРНК. Аминокислотная последовательность выстраивается при помощи транспортных РНК (тРНК). Каждой аминокислоте соответствует своя тРНК, имеющая соответствующий антикодон, «подходящий» к кодону мРНК. Во время трансляции рибосома движется вдоль мРНК, по мере этого наращивается полипептидная цепь. Энергией биосинтеза белка обеспечивается за счет АТФ.

В дальнейшем при помощи вспомогательных белков шаперонов складывается биологически активная конформация пептидной цепи (свертывание). При посттрансляционном созревании у многих белков удаляют

ся части пептидной цепи или присоединяются дополнительные группы, например олигосахариды или липиды. Эти процессы происходят в эндоплазматическом ретикулуме и в аппарате Гольджи. Затем готовая белковая молекула транспортируется в нужное место клетки.

Значительно проще синтезируются углеводы и липиды. Это ни что иное, как цикл простых биохимических реакций катализируемых ферментами. Исходными субстратами служат вещества, поступившие в клетку или полученные при метаболизме.

В условиях дефицита углеводов необходимая концентрация глюкозы в крови может поддерживаться за счет ее синтеза (глюконеогенез). Синтез глюкозы протекает, как и при гликолизе, но в обратном направлении. Исходными соединениями для глюконеогенеза являются некоторые аминокислоты, лактат, а также глицерин, то есть те вещества, которые способны превратиться в пируват или любой другой метаболит глюконеогенеза (аспартат в оксалоацетат, глицерин в триозофосфат и т.д.). При различных физиологических состояниях для глюконеогенеза используются различные первичные вещества. В условиях голодания (недостаток углеводов получаемых с пищей) используется тканевый белок, который распадается до аминокислот. При интенсивной физической работе используется лактат, образующийся в эритроцитах и мышечной ткани при недостатке  $O_2$ . При распадае жиров образуется глицерин. В организме человека за счет глюконеогенеза образуется несколько сотен граммов глюкозы в сутки.

Синтез высших жирных кислот может протекать в клетках различных органов и тканей, однако основная масса соединений этого класса синтезируется в печени и в жировой ткани, а важнейшим субстратом, продукты метаболизма которого используются для синтеза липидов, является глюкоза. С наибольшей интенсивностью этот синтез идет в период абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте, когда концентрация глюкозы в крови повышена.

Биосинтез липидов основан на синтезе жирных кислот из ацетил-КоА (образуется из глюкозы в результате окисления пирувата) с дальнейшим превращением их в жиры, воск, фосфолипиды и некоторые другие более специализированные биологически активные вещества. Для синтеза из ацетил-КоА в пальмитиновую кислоту помимо ферментов (ацетил-СоА-карбоксилаза, пальмитилсинтетаза) требуется карнитин, осуществляющий перенос ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму, ацилпереносящий белок, на котором происходит сборка ацильных остатков и биотин кофермент ацетил-СоА-карбоксилазы. Под действием ферментов — элонгаз (удлинение цепи) и десатураз (введение двойных связей) протекает превращение пальмитиновой кислоты в стеариновую и олеиновую.

Необходимо отметить, что ряд полиненасыщенных жирных кислот не синтезируется в организме, хотя они необходимы для нормального функционирования. Поэтому линолевая и линоленовая кислоты являются

незаменимыми (эссенциальными) и должны поступать в достаточном количестве с пищей. Арахидоновая кислота может синтезироваться в клетках животных из линоленовых кислот, однако в условиях недостаточного поступления линоленовой кислоты с пищей арахидоновая кислота также становится незаменимой жирной кислотой.

Вовсе все высшие жирные кислоты, всосавшиеся в клетки кишечника, используются в энтероцитах для ресинтеза различных липидов. При поступлении в энтероциты моноацилглицеринов, они через фосфатидную кислоту могут быть превращены в триацилглицерины. При поступлении в энтероциты лизофосфолипидов они превращаются в фосфолипиды.

Эндогенный синтез других липидов осуществляется в цитозоле клетки. Так для синтеза триглицеридов и фосфолипидов необходим фосфоди-гидроксиацетон – промежуточный продукт расщепления глюкозы или высшие жирные кислоты и глицерин, поступающие в клетки из крови (рис. 50). Все необходимые организму глицерофосфолипиды могут синтезироваться в его клетках, причем в клетках могут функционировать несколько альтернативных метаболических путей биосинтеза глицерофосфолипидов.

Сфинголипиды, подобно глицерофосфолипидам, не являются незаменимыми компонентами пищи и могут синтезироваться из других соединений. Для их синтеза нужен в первую очередь сфингозин, активированные жирные кислоты в виде ацил-КоА-производных; активированный холин или активированные мономеры углеводной природы в виде их УДФ-производных для синтеза цереброзидов или ганглиозидов.

Важное значение принадлежит и синтезу холестерина. Общее содержание холестерина в организме составляет около 140 г. Основная масса этого соединения включена в состав мембран всех клеток. Холестерин является предшественником в синтезе других стероидов: желчных кислот, стероидных гормонов, витамина D<sub>3</sub>. Существует два пути поступления холестерина (экзогенный и эндогенный). Суточная потребность человека в холестерине составляет около 1 г. Причем вся потребность в этом соединении может быть удовлетворена за счет его эндогенного синтеза. В то же время экзогенный, то есть пищевой холестерин также эффективно усваивается организмом.

Холестерин синтезируется в клетках из двух углеродных группировок ацетил-КоА (рис. 51). Процесс синтеза холестерина включает в себя порядка 35 последовательных реакций. Следует отметить, что некоторые промежуточные продукты этого метаболического пути используются для синтеза других соединений. Так, фарнезилпирофосфат используется в клетках для синтеза коэнзима Q, необходимого для работы главной дыхательной цепи митохондрий, или долихола, принимающего участие в синтезе гетероолигосахаридных компонентов гликопротеидов.

Все эти реакции требуют энергетических затрат. Энергия для синтеза доставляется реакцией расщепления АТФ. Поэтому каждое звено биосинтеза всегда сопряжено с распадом АТФ.

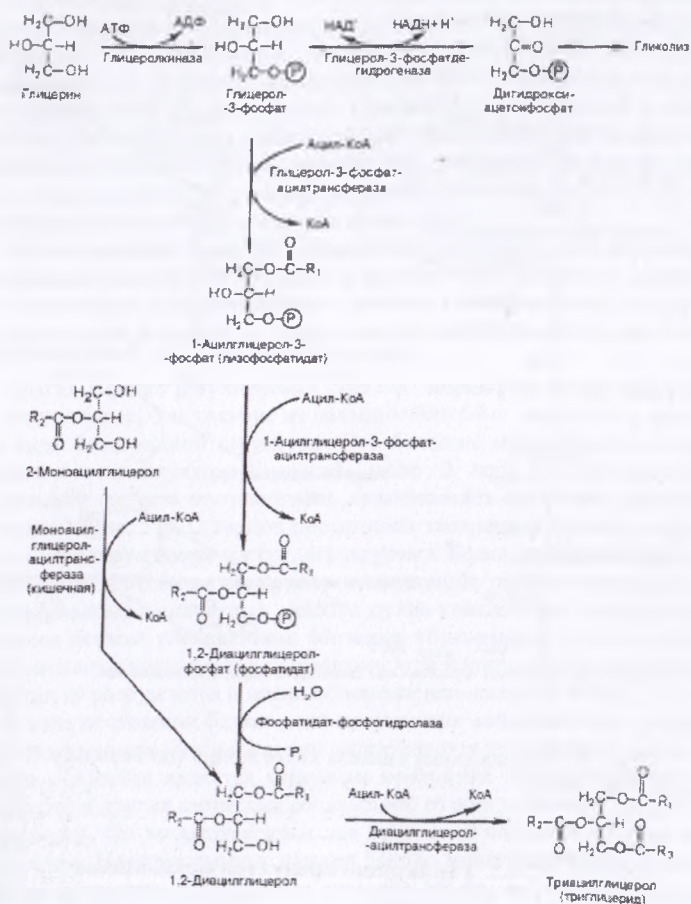


Рис. 50. Биосинтез триглицеридов (по Березову Т.Т., Коровкину Б.Ф., 1998).



зомах, частично в протеасомах (в них разрушаются неправильно свернутые или денатурированные белки).

Лизосомы – это органеллы диаметром 0,2-2,0 мкм, окруженные простой мембраной. Обычно на клетку приходится несколько сотен лизосом. Функция лизосом заключается в ферментативной деградации попавших в них макромолекул и клеточных компонентов – органелл. Лизосомы также осуществляют деградацию макромолекул и частиц, захваченных клетками путем эндоцитоза и фагоцитоза. Деградация достигается за счет присутствия в лизосомах различных расщепляющих ферментов – гидролаз с оптимумом действия в кислой области. Главный фермент лизосом – кислая фосфатаза. При pH близких к нейтральным, характерным для цитоплазмы, эти ферменты обладают низкой активностью. Очевидно, это служит механизмом защиты клеток от самопереваривания в том случае, если лизосомальный фермент случайно попадет в цитоплазму.

При нарушении процессов деградации накапливаются лизосомы с разрушаемыми негидролизовавшимися фрагментами органелл и макромолекул (остаточные тела), что может привести к необратимому повреждению клеток и как результат – к нарушению функций соответствующих органов.

Другая хорошо регулируемая система деградации белков локализована в цитоплазме. Она состоит из больших белковых комплексов, протеасом в виде бочковидной структуры. Это большие мультикаталитические комплексы с молекулярной массой около 2 млн, называемые 26S-протеасомами (то есть протеиназами, являющимися крупными частицами – «сомами») (рис. 52). С торцов протеасомы запираются сложно устроенными, контролирующими доступ, структурами. Белки, которым предстоит разрушение в протеасоме (например, содержащие ошибки транскрипции или состарившиеся молекулы), метятся путем ковалентного связывания с небольшим белком убиквитином. Меченые убиквитином (убиквитинированные) молекулы попадают в протеасомы, где происходит их деградация. Убиквитин не разрушается и после активации используется вновь.

В ходе деградации белков если полученные аминокислоты повторно не используются для биосинтеза они расщепляются до конечного продукта – аммиака. Аммиак является конечным продуктом метаболизма белков, аминокислот и других азотистых соединений, то есть конечным продуктом распада белка. Он высокотоксичен для организма человека, являясь клеточным ядом. Поэтому аммиак должен быстро инактивироваться и выводиться из организма. В организме человека это осуществляется, прежде всего, за счет образования мочевины, которое происходит преимущественно в печени. Накапливающийся в тканях аммиак, в соединяясь с глутаматом (в основном) и с аспарагиновой кислотой, образуют нетоксичные комплексы для транспортировки – глутамин и аланин.

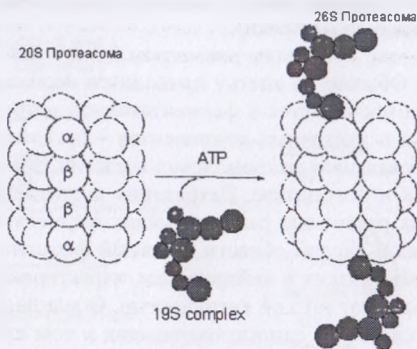


Рис. 52. Строение и сборка 26S-протеасомы.

В печени, за счет ферментов – трансаминаз, происходит высвобождение аммиака из глутамина и аланина. В дальнейшем аммиак синтезируется в нетоксичную мочевины. Мочевина образуется в результате циклической последовательности реакций с участием гидрокарбоната, N-ацетилглутамата, орнитина, аспартата и фумарата (орнитинный цикл) (рис. 53). Биосинтез мочевины требует больших затрат энергии. При необходимости небольшая молекула мочевины может проходить через мембраны. По этой причине, а также из-за ее хорошей растворимости в воде, мочевина легко переносится кровью и выводится с мочой.

Часть аммиака выводится непосредственно почками, где он высвобождается из глутамина за счет гидролиза амидной группы и диффундирует через клеточные мембраны в просвет канальца (в мочу), где соединяется с протонами, образуя соответствующую кислоту. В этой форме он уже не может реабсорбироваться мембранами клеток почечных трубочек и поэтому экскретируется в составе мочи.

Другими повреждающими факторами для клетки, которые возникают в процессе нормального обмена веществ, являются свободные радикалы. Свободные радикалы отличаются от обычных молекул тем, что у них на внешней электронной оболочке имеется неспаренный (одиночный) электрон за счет добавления или удаления электрона из электронной пары. Это обычно происходит в ходе реакций одноэлектронного окисления или восстановления при участии свободнорадикальных форм кислорода. Обычно реакции свободнорадикального окисления протекают в активном центре соответствующих ферментов, а промежуточные продукты не появляются во внешней среде. Свободные радикалы жизненно важные и необходимые для клетки соединения. Их образование осуществляется при уча-

стии определенных ферментных систем. Многие из них несут очень важные физиологические функции. Так, семихиноны, коэнзим Q и флавопротеины, используются в качестве окислительно-восстановительных систем, служащих посредниками в передаче электрона. Гидроксидрадикал необходим для синтеза ряда биологических регуляторов (например, простагландинов). Радикалы оксида азота (NO) участвуют в регуляции сокращения стенок кровеносных сосудов, а пероксинитрит стимулирует запрограммированную клеточную гибель (апоптоз). Свободные радикалы участвуют в формировании клеточного иммунитета. Образование гидроперекисей жирнокислотных цепей повреждает бислой и способствует высвобождению жирных кислот из состава мембранных липидов. Полиненасыщенная арахидоновая кислота является обычной мишенью для свободнорадикальной атаки. Этот процесс может стимулировать ферментативные превращения ее по одному из двух путей – липоксигеназному или циклооксигеназному. В результате в клетке образуются важные биологические регуляторы: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.

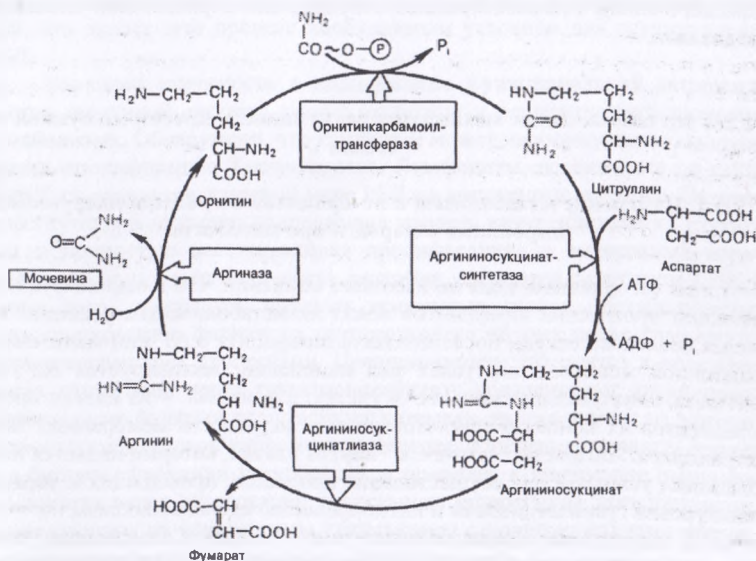


Рис. 53. Орнитиновый цикл синтеза мочевины (по Березову Т.Т., Коровкину Б.Ф., 1998).

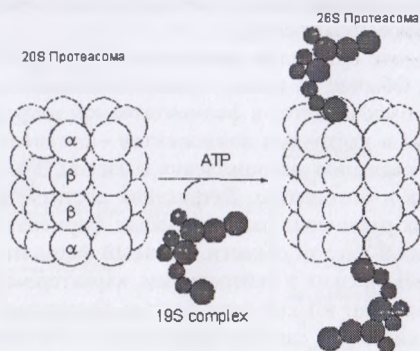


Рис. 52. Строение и сборка 26S-протеасомы.

В печени, за счет ферментов – трансаминаз, происходит высвобождение аммиака из глутамина и аланина. В дальнейшем аммиак синтезируется в нетоксичную мочевины. Мочевина образуется в результате циклической последовательности реакций с участием гидрокарбоната, N-ацетилглутамата, орнитина, аспартата и фумарата (орнитиновый цикл) (рис. 53). Биосинтез мочевины требует больших затрат энергии. При необходимости небольшая молекула мочевины может проходить через мембраны. По этой причине, а также из-за ее хорошей растворимости в воде, мочевина легко переносится кровью и выводится с мочой.

Часть аммиака выводится непосредственно почками, где он высвобождается из глутамина за счет гидролиза амидной группы и диффундирует через клеточные мембраны в просвет канальца (в мочу), где соединяется с протонами, образуя соответствующую кислоту. В этой форме он уже не может реабсорбироваться мембранами клеток почечных трубочек и поэтому экскретируется в составе мочи.

Другими повреждающими факторами для клетки, которые возникают в процессе нормального обмена веществ, являются свободные радикалы. Свободные радикалы отличаются от обычных молекул тем, что у них на внешней электронной оболочке имеется неспаренный (одиночный) электрон за счет добавления или удаления электрона из электронной пары. Это обычно происходит в ходе реакций одноэлектронного окисления или восстановления при участии свободнорадикальных форм кислорода. Обычно реакции свободнорадикального окисления протекают в активном центре соответствующих ферментов, а промежуточные продукты не появляются во внешней среде. Свободные радикалы жизненно важные и необходимые для клетки соединения. Их образование осуществляется при уча-

стии определенных ферментных систем. Многие из них несут очень важные физиологические функции. Так, семихиноны, коэнзим Q и флавопротенины, используются в качестве окислительно-восстановительных систем, служащих посредниками в передаче электрона. Гидроксидрадикал необходим для синтеза ряда биологических регуляторов (например, простагландинов). Радикалы оксида азота (NO) участвуют в регуляции сокращения стенок кровеносных сосудов, а пероксинитрит стимулирует запрограммированную клеточную гибель (апоптоз). Свободные радикалы участвуют в формировании клеточного иммунитета. Образование гидроперекисей жирнокислотных цепей повреждает бислой и способствует высвобождению жирных кислот из состава мембранных липидов. Полиненасыщенная арахидоновая кислота является обычной мишенью для свободнорадикальной атаки. Этот процесс может стимулировать ферментативные превращения ее по одному из двух путей – липоксигеназному или циклооксигеназному. В результате в клетке образуются важные биологические регуляторы: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны.

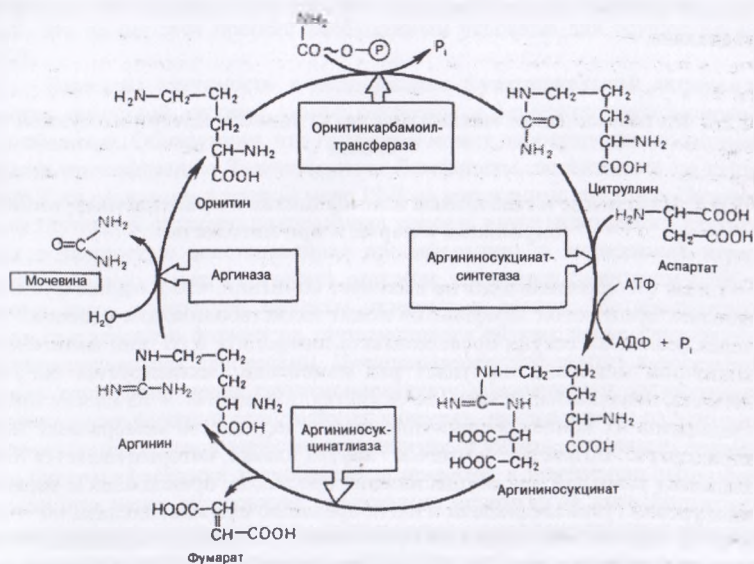


Рис. 53. Орнитиновый цикл синтеза мочевины (по Березову Т.Т., Коровкину Б.Ф., 1998).

Однако при изменении условий функционирования дыхательной цепи, при воздействиях ионизирующего излучение, ультрафиолетового облучение, под воздействием попавших в организм посторонних соединений, ксенобиотиков, при взаимодействии кислорода с ионами металлов и т.д. в организме образуются весьма активные молекулярные соединения: перекись водорода, гипохлорит и гидроперекиси липидов. Они являются сильными окислителями способными модифицировать белки, нуклеиновые кислоты, индуцировать ПОЛ и в результате цепных реакций приводить к множественным нарушениям мембран и к гибели клеток. Именно эти процессы приводят к развитию патологических состояний, и лежат в основе канцерогенеза, атеросклероза, хронических воспалений и нервных дегенеративных болезней.

Для защиты от повреждающего действия радикалов в организме функционируют антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидазы) и низкомолекулярные антиоксиданты (витамин С, глутатион, мочевая кислота и др.). Кроме этого, антиоксидантными свойствами обладают полифенолы (например, аналоги некоторых компонентов красного вина). Это своеобразные ловушки, или перехватчики свободных радикалов.

## **2.2. Метаболические механизмы реактивности клеток иммунной системы**

### **2.2.1. Изменение метаболизма в лимфоцитах в процессе их функционирования в норме и при патологии**

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их метаболические реакции. Уже через несколько секунд после контакта лимфоцита с АГ или митогеном в клеточной мембране наступает ряд изменений. Активируется  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза, накачивающая ионы  $\text{K}^+$  в клетку, а ионы  $\text{Na}^+$  – из клетки против градиентов их концентрации. Повышается активность мембранных метилтрансфераз. Возрастает поток  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки, который является необходимым условием для осуществления процессов, приводящих к увеличению уровня гуанилатциклазы и ингибированию аденилатциклазы.

С первых минут реакции бласттрансформации в лимфоцитах увеличивается потребление АТФ. Снижение концентрации АТФ в течение первого часа после воздействия митогена объясняется стимуляцией АТФаз ионных насосов, активацией ферментов путем фосфорилирования, синтезом ростовых факторов и рецепторов к ним. Кроме того, при распознавании эффектором клетки-мишени осуществляется локальный выброс АТФ в межклеточную щель, образующуюся в зоне контакта взаимодействующих

клеток. Через 1-2 ч активируется митохондриальное дыхание лимфоцитов, что позволяет клеткам перейти на более высокий энергетический уровень, и синтез АТФ начинает преобладать над его потреблением. Этот этап совпадает по времени с переходом активированных митогеном клеток в G-, а затем в S-фазу клеточного цикла.

Активация энергетического обмена во время реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБЛ) проявляется не только в ускорении обмена АТФ, но и в увеличении синтеза пиридиннуклеотидов. В результате этого наблюдается значительное повышение внутриклеточного уровня НАД (в 6 – 11 раз) и НАДФ (в 10 – 21 раз). НАД является субстратом в реакциях АДФ-рибозилирования, ведущих к образованию АДФ-рибозы и ее гомополимера поли-АДФ-рибозы. Последний, присоединяясь к акцепторным ядерным белкам (например, к гистонам), в значительной степени определяет интактность структуры ДНК и хроматина. НАД в качестве обязательного компонента ДНК-лигазной реакции участвует и в процессах репарации ДНК. Таким образом, активация синтеза пиридиновых нуклеотидов в активированных лимфоцитах необходима не только для поддержания оксидоредуктазных реакций, но и для синтеза ДНК и репарационных реакций, что делает этот процесс необходимым условием для осуществления РБЛ.

Высокую значимость в поддержании функциональной активности клеток иммунной системы имеют глутатион и ферменты глутатионового метаболизма. Обнаружено, что глутатион может непосредственно модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Лимфоциты, истощенные по глутатиону, не развивали в полной мере РБЛ на митогенные лектины. Экзогенный глутатион частично поддерживал уровень внутриклеточного глутатиона и полностью восстанавливал пролиферацию, а эндогенный играет ключевую роль в метаболических реакциях, связанных с синтезом ДНК, и, кроме того, опосредует эффекты экзогенных тиолов. Метаболическую роль глутатиона и ферментов глутатионового обмена также связывают с антиоксидантными процессами. Предполагается, что синтез и восстановление глутатиона через глутатионредуктазу обеспечивают полноценные эффекторные функции естественных киллеров, направленные на элиминацию инфицированных вирусом гепатоцитов, и низкая активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков приводит к изменению иммунного гомеостаза через образование реактивных метаболитов ксенобиотиков с последующим их ковалентным связыванием с макромолекулами клеток и образованием «конъюгированных антигенов».

Наряду с изменением в антиген- или митоген-стимулированных лимфоцитах интенсивности ионного транспорта, синтеза макроэргов и нуклеотидов, а также уровня дыхания не остается постоянной и активность ферментов. Так, при стимуляции лимфоцитов человека ФГА активность кислой фосфатазы увеличивается уже через час после воздействия. Через

три дня уровень фермента нормализуется. При определении активности РНКазы и ДНКазы в селезенке, тимусе и лимфатических узлах иммунизированных экспериментальных животных найден уровень ферментов, который в селезенке уменьшается через 12 ч после иммунизации и через 4 – 6 дней приходит в норму. В тимусе и лимфатических узлах он быстро возрастает, а по истечении 5 – 6 дней возвращается к исходному уровню. Изменение ферментативной активности предшествовало образованию антилообразующих клеток.

Особенно высокой информативностью для исследования метаболизма активированных лимфоцитов обладают окислительно-переносительные ферменты. Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути. Обнаружено, что около 20 % сукцинатдегидрогеназы (СДГ) находится в ядре тимоцитов и спленоцитов, из них 10 % связано с ядерной мембраной. Доказывается, что СДГ в клеточных ядрах может участвовать в выработке свободной энергии, необходимой для дифференцировки и пролиферации.

Значимость изменений уровней активности оксидоредуктаз для реализации эффекторных функций лимфоцитов подтверждается исследованиями метаболизма иммунных клеток при иммунопатологических состояниях. Так, установлено, что у людей с врожденной ферментопатией по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г6ФДГ) скорость реакции РБЛ значительно замедляется. Обнаружена прямая зависимость между геногеографией наследственного дефицита Г6ФДГ и распространенностью туберкулеза легких. Обследование пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, показало снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДФ-оксидазы и малатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, а также увеличение уровня СДГ и Г6ФДГ. Предполагается, что вторичное иммунодефицитное состояние, развивающееся у больных вирусным гепатитом В, характеризуется не только и не столько снижением количества Т-клеток и нарушением соотношения их субпопуляций, сколько функциональной несостоятельностью лимфоцитов. При этом было обнаружено изменение метаболических показателей лимфоцитов: снижение активности СДГ, кислоты и щелочной фосфатаз, цитохромоксидазы. У всех больных снижено содержание АТФ в нейтрофилах, а у 24 % – в лимфоцитах. При проведении сравнительного анализа метаболических показателей лимфоцитов периферической крови у больных острыми вирусными гепатитами А и В обнаружено, что спад уровня реактивности клеток иммунной системы определяется тремя основными причинами. Во-первых, за счет уменьшения активности оксидоредуктаз, определяющих интенсивность энергетических реакций в клетках. Во-вторых, понижением уровня ключевой реакции пентозофосфатного цикла и в связи с этим возможным ингибированием рибо-

ю-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов. В-третьих, снижением уровня реакций восстановления глутатиона. При этом более выраженные нарушения метаболизма лимфоцитов установлены у больных вирусным гепатитом А.

Значимость состояния метаболизма в лимфоцитах крови при иммунопатологических состояниях подтверждается исследованием данных показателей у больных истинной аллергией и псевдоаллергией. Следовательно, особенности метаболизма лимфоцитов определяются дуализмом их активацией при истинной аллергии (аллерген и медиаторы аллергии) и механизмом при псевдоаллергии (только медиаторы аллергии).

Врожденный дефицит некоторых ферментов пуринового обмена (аденозиндезаминазы, пуриннуклеозидфосфорилазы и 5'-нуклеотидазы) проявляется в виде первичного комбинированного иммунодефицита, поражающего не только Т-, но и В-лимфоциты. Лимфоциты больных не поддаются стимуляции митогенами или антигенами *in vitro*. У детей при данном поражении наблюдаются рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Кроме того, доказано, что в основе патогенеза такого заболевания, как грибковидный микоз, лежат нарушения метаболизма пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов и изменение активности ключевых ферментов пуринового обмена (прежде всего, аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы). Отмечается, что высокая активность аденозиндезаминазы характерна для наименее зрелых Т-лимфоцитов, в субпопуляциях которых фермент осуществляет ключевые реакции метаболизма в ходе нормальной дифференцировки клеток. В то же время активность пуриннуклеозидфосфорилазы возрастает по мере дифференцировки Т-лимфоцитов. Следовательно, наиболее зрелые Т-клетки характеризуются высоким уровнем данного фермента. На начальной стадии пойкилодермической формы грибковидного микоза активность аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы не отличалась от нормы, тогда как на терминальных стадиях заболевания и при эритродермической форме их активность повышалась в 10 раз по сравнению с нормой.

Нами выявлено, что у рабочих, длительное время контактирующих с химическими и радиоактивными веществами, обнаруживаются значительные изменения иммунологических показателей и активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов. Контакт с радиоактивными веществами приводит к увеличению в лимфоцитах крови уровней ферментов синтетических процессов и антиоксидантной защиты, что сопровождается активацией клеточного иммунитета. У лиц, работающих на производстве с вредными химическими веществами, выявляется повышение анаэробных процессов в иммунокомпетентных клетках, соответствующее снижению активности клеточного иммунитета и увеличение гуморальных факторов.

В связи с высокой значимостью метаболических процессов в проявлении функциональной активности клеток иммунной системы интересным

является применение методов метаболической коррекции для компенсации иммунодефицитных состояний. Так, при использовании нуклеината натрия и спленина у больных вирусными гепатитами А и В обнаружен четко выраженный иммунокорригирующий эффект, проявляющийся ликвидацией дефицита Т-клеток с фенотипами CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>, нормализацией субпопуляционного соотношения, снижением уровня ЦИК, повышением концентрации IgA и М при исходно низком уровне. К моменту выписки восстановление физиологического уровня иммунологических показателей достигнуто у 77,8 % больных гепатитом А и 73,0 % – гепатитом В (при общепринятых методах лечения – соответственно, 43,6 % и 46,7 %). Затяжные формы при вирусном гепатите А после проведения метаболической иммунотерапии отмечены в 2,8 раза реже, рецидивы – в 3,2, а переход в хроническую форму – в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения.

Высокой информативностью в диагностике и прогнозе заболевания обладают не только метаболические показатели лимфоцитов, но и других популяций клеток иммунной системы. В частности, обнаружено, что у больных рецидивирующей розеей в период разгара в нейтрофильных гранулоцитах крови выявляется высокая активность ЛДГ на фоне снижения миелопероксидазы и содержания катионных белков. На стадии реконвалесценции и в межрецидивном периоде на фоне общепринятой терапии в нейтрофилах крови наблюдалось постепенное повышение содержания катионных белков и активности миелопероксидазы. Динамика активности ЛДГ имела прямо противоположную направленность. Считается, что стабильно низкие показатели активности миелопероксидазы и содержания катионных белков в сочетании с высоким уровнем ЛДГ при выписке из стационара и в межрецидивном периоде свидетельствуют о функциональной несостоятельности нейтрофильных гранулоцитов и возможности прогнозирования осложнений и рецидивов розжи.

Особо актуальным представляется изучение метаболизма клеток иммунной системы у детей. Именно у них можно ожидать наиболее значимые динамические изменения, связанные с бурными темпами процессов роста, дифференцировки, с одной стороны, и быстротой возникновения обменных нарушений на клеточном уровне вследствие воздействия патологических факторов – с другой. Результаты проведенных исследований убедительно показали, что нарушения функций иммунной системы у детей с затяжными и рецидивирующими бронхолегочными процессами находят объективное отражение в параметрах внутриклеточного обмена лимфоцитов. Полученные данные позволили сформулировать концепцию метаболически-зависимых иммунных нарушений, описанных в соответствующем разделе.

Таким образом, учитывая высокую информативность метаболических показателей для характеристики функционального состояния лимфоцитов, исследование метаболических параметров позволит улучшить диа-

гностику иммунных нарушений, правильно выбрать тактику иммунокорригирующей терапии, оценить эффект действия различных иммуномодуляторов и разработать иммунореабилитационные мероприятия с учетом выявленных метаболических нарушений. Необходимо отметить, что метаболическая коррекция обменных процессов открывает новые и перспективные подходы к иммунотерапии и иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы.

### **2.2.2. Метаболизм гранулоцитов и макрофагов в состоянии относительного покоя и при фагоцитозе**

Фагоцитарная система человека и животных представлена малоподвижными тканевыми мононуклеарными клетками (макрофаги) и циркулирующими нейтрофильными и мононуклеарными лейкоцитами (моноциты). Адекватное число нормально функционирующих фагоцитов – важнейшее условие для успешной защиты организма от инфекций.

Фагоцитирующие лейкоциты образуются из полипотентных стволовых клеток в костном мозге. Лейкоциты и эритроциты вырабатываются приблизительно в равных количествах, однако из-за более короткой продолжительности жизни лейкоцитов (часы, а не месяцы) обычное соотношение эритроцитов к лейкоцитам в периферической крови составляет 200:1. Нейтрофильные гранулоциты поступают в кровяное русло в виде высокодифференцированных зрелых фагоцитов, а моноциты – в виде незрелых клеток. Оба вида клеток циркулируют в крови в течение 4-10 ч, а затем мигрируют в ткани.

Мононуклеарные клетки превращаются в зрелые фагоциты (макрофаги) в тканях, причем их морфологические и метаболические характеристики зависят от того, в каких органах они задерживаются. Макрофаги присутствуют в селезенке, печени, легких, лимфатических узлах, кишечнике и центральной нервной системе. Циркулирующие мононуклеарные фагоциты также мигрируют в очаги воспаления обычно после их инфильтрации нейтрофилами; мононуклеарные фагоциты играют важную роль в создании вала вокруг инфекционного очага и формировании гранулем. Макрофаги – это основные фагоцитирующие клетки грудного молока.

Обширные запасы зрелых нейтрофилов в норме определяются в костном мозге (костномозговой пул) и удерживаются в пристеночном положении в сосудах (маргинальный пул). При воспалительном процессе происходят мобилизация этих запасов, быстрое размножение клетко-предшественников и ускоренная их дифференцировка; во время острых инфекций нейтрофильные лейкоциты вырабатываются в огромных количествах. Выработка фагоцитирующих клеток костным мозгом, по-

видимому, регулируется циркулирующими факторами, высвобождающимися из лейкоцитов периферической крови.

Основные морфологические особенности нейтрофильных гранулоцитов, позволяющие при их идентификации обходиться без использования дополнительных маркеров, состоят в сегментированном ядре с плотной упаковкой хроматина и наличии в цитоплазме нейтральных (что определило название клеток) гранул, содержащих бактерицидные субстанции и ферменты. Нейтрофилы отличаются высокой подвижностью и ответственностью на хемотаксические и активационные факторы. Именно это обеспечило им роль наиболее мобильных клеток, ранее всего вовлекаемых в воспалительные и иммунные процессы и обуславливающих пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции.

Существует два типа гранул нейтрофильных гранулоцитов – первичные (азурофильные) и вторичные (специфические). Первые содержат большой набор гидролаз и других ферментов:  $\alpha$ -фукозидазу, 5'-нуклеотидазу,  $\beta$ -галактозидазу, арилсульфатазу,  $\alpha$ -маннозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу,  $\beta$ -глюкуронидазу, кислую  $\beta$ -глицерофосфатазу, нейтральные протеиназы – катепсин G, эластазу, коллагеназу, катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим (мурамилидаза), а также кислые гликозаминогликаны (мукополисахариды). Во вторичных гранулах кислые гидролазы отсутствуют и содержатся ферменты, проявляющие активность при нейтральных и щелочных значениях pH: лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим» а также белок, связывающий витамин B<sub>12</sub>. Содержимое гранул способно облегчить разрушение практически любых микробов. Это достигается в процессе слияния гранул с фагосомами при фагоцитозе или дегрануляции, являющейся разновидностью секреторного процесса. Специфические гранулы быстрее сливаются с фагосомами и выбрасываются клеткой, чем азурофильные. После опорожнения гранул их восстановления не происходит.

Быстрота мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью в течение секунд развивать метаболические процессы, приводящие к «кислородному взрыву», а также осуществлять выброс предсуществующих гранул, которые содержат бактерицидные субстанции (дегрануляция). В нейтрофилах обнаружены ферменты, причастные к бактериолизу и перевариванию микроорганизмов. Среди перечисленных выше ферментов этой способностью обладают кислые протеиназы, миелопероксидаза, лактоферрин, лизоцим и щелочная фосфатаза.

В основе проявлений функциональной активности макрофагов и нейтрофилов лежит активация, которая индуцируется внешними стимулами (как правило, воздействием экзогенных молекул на мембранные рецепторы клеток) и реализуется с помощью цепи внутриклеточных сигналов, приводящих к изменению метаболических процессов и активности генов.

Механизмы активации нейтрофилов и макрофагов в общих чертах сходны, хотя имеются и определенные различия.

Активирующими стимулами для фагоцитов служат факторы, взаимодействующие с рецепторными структурами клеток:

- бактериальные продукты, в частности липополисахариды;
- цитокины, среди которых в качестве активатора наиболее эффективен интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ );
- активированные компоненты комплемента, их фрагменты;
- тканевые полисахариды, в частности содержащие концевую маннозу;
- прилипание к различным поверхностям, происходящее с участием адгезивных молекул поверхности макрофагов, а также процесс фагоцитоза;
- любые другие факторы, вызывающие активацию протеинкиназы С и повышение содержания  $Ca^{2+}$  в клетке (в модельных опытах *in vitro* – сочетание форболмиристатацетата и ионофоров кальция).

Процесс активации в ряде случаев разделяется на два этапа: праймирование и запуск. Праймирующими агентами могут служить ИФН- $\gamma$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые облегчают проявление активации под действием пускового агента – липополисахарида. На молекулярном уровне эффект праймирования трактуется как процесс, приводящий к активации протеинкиназы С (вследствие накопления 1,2-диацилглицерина) без мобилизации  $Ca^{2+}$ , то есть как неполный сигнал. Последующее воздействие липополисахарида завершает формирование сигнала путем мобилизации  $Ca^{2+}$  с участием 1,4,5-инозитолтрифосфата – продукта расщепления фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата. Активация может осуществляться и одновременно вследствие одновременного прохождения обоих внутриклеточных процессов.

Основные проявления активации макрофагов следующие:

- «кислородный взрыв», накопление свободных радикалов;
- генерация окиси азота;
- изменение активности ряда ферментов, не связанных с кислородным и азотным метаболизмом;
- усиление синтеза Ia-молекул (продуктов генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса) и их экспрессии;
- усиление синтеза и секреции цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1)), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и т.д.) и других биологически активных молекул;
- повышение фагоцитарной активности и эффективности фагоцитоза;
- увеличение противоопухолевой активности;
- повышение способности обрабатывать антиген и представлять его Т-лимфоцитам;
- проявление регуляторной активности при иммунном ответе.

Основная часть перечисленных проявлений наблюдается и при активации нейтрофилов. Это относится, в частности, к кислородному взрыву, некоторым изменениям метаболизма и повышению фагоцитарной активности.

Кислородный, или дыхательный, взрыв – это процесс образования продуктов частичного восстановления кислорода, свободных радикалов, перекисей и других продуктов, обладающих высокой антимикробной активностью (рис. 54). Образование этих метаболитов в своей основе имеет усиление потребления глюкозы и ее расщепление с участием НАДФ<sup>+</sup> по механизму гексозомонофосфатного шунта, что сопровождается накоплением НАДФН. Взаимодействие НАДФН с молекулой кислорода в клеточной мембране при участии НАДФН-оксидазы приводит к генерации супероксид-аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>).

НАДФН-зависимая оксидаза – это мультикомпонентная система, представляющая собой часть дыхательной цепи митохондрий и состоящая в исходном неактивном состоянии из флавопротеида и цитохрома b558. Компонентами НАДФН-оксидазы являются четыре белка, которые образуют фермент после того, как собираются вместе в клеточной мембране. Два из них – белки с молекулярными массами 91000 и 22000 – относятся к мембранным белкам и образуют гетеродимер цитохрома b558. Два других белка с молекулярными массами 47000 и 67000 являются цитоплазматическими. Они соединяются с цитохромом b558 после активации фагоцита. В результате возникает НАДФН-оксидаза, необходимая для образования перекиси водорода. При хронической гранулематозной болезни образование перекиси водорода лейкоцитами резко снижено. Гены, мутации которых приводят к каждому из перечисленных дефектов, клонированы, их нуклеотидная последовательность расшифрована. В активации этой системы участвуют фосфолипазы и протенинкиназа С, активируемые теми же пусковыми агентами.

Компоненты НАДФН-зависимой оксидазы – флавопротеид и цитохром b558 в нейтрофилах образуют в плазматической мембране непрочный комплекс, который сольбилизируется при действии детергентов. Однако после активации фагоцитов этот комплекс становится значительно более прочным. Причиной такой трансформации оксидазы при активации клеток является встраивание в ее состав двух цитозольных факторов, которые после их фосфорилирования диффундируют из цитозоля и адгезируются на плазматической мембране в районе расположения b-субъединицы цитохрома b558. Механизм встраивания цитозольных компонентов в НАДФН-оксидазу в плазматической мембране не известен. Однако можно сказать, что это происходит в процессе активации оксидазы. Встраивание цитозольных белков и активация НАДФН-оксидазы зависели от концентрации стимулятора, времени стимуляции и температуры среды. Наблюдалась хорошая корреляция между уровнем образования активных форм

кислорода (АФК) в процессе стимуляции клеток и скоростью транслокации цитозольных факторов на плазматическую мембрану гранулоцитов.

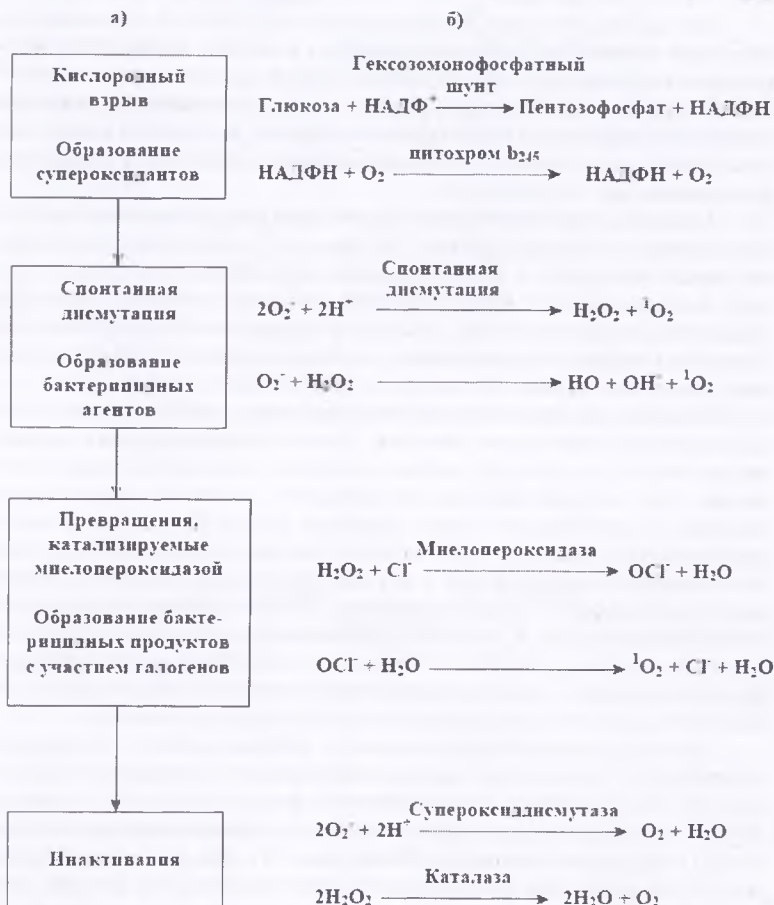


Рис. 54. Кислородзависимые процессы в фагоцитах, приводящие к образованию бактерицидных субстанций.

Примечание: а) – основные стадии превращений продуктов кислородного взрыва; б) – химические реакции, составляющие их основу.

### 2.3. Значение оксидоредуктаз в системе внутриклеточного метаболизма

Все внутриклеточные реакции органических веществ, процессы анаболизма и катаболизма тесно интегрированы в систему метаболизма. Регуляторные особенности метаболической системы проявляются в ее способности координировано изменять величины субстратных потоков и концентраций интермедиатов в изменяющихся условиях, так чтобы в клетке поддерживалось стационарное состояние ключевых метаболитов и основных физиологических характеристик.

Наиболее информативными показателями внутриклеточного метаболизма являются оксидоредуктазы. Это связано с тем, что основными переносчиками электронов в клетке являются пиридиновые нуклеотиды, а отсюда активное участие оксидоредуктаз в биоэнергетических процессах. Кроме того, оксидоредуктазы, участвуя в направленной координации сопряженных метаболических потоков, в значительной степени обуславливают адаптивные изменения внутриклеточного обмена веществ.

К классу оксидоредуктаз относят ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции. Подклассы оксидоредуктаз определяются типами соединений, которые выступают в качестве доноров электронов. Так, оксидоредуктазы катализируют окисление гидроксигрупп (подкласс 1), карбонильных групп (подкласс 2) и т.д. В рамках подклассов оксидоредуктаз выделяют подподклассы, которые характеризуются типами соединений, определяемых в качестве акцепторов электронов. Например, к подподклассу 1 относят ферменты, катализирующие реакции окисления-восстановления с участием никотинамиддинуклеотида (НАД) или близкого аналога, у которого 2'-гидроксигруппа аденилатного фрагмента фосфорилирована – никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ) (рис. 55). Данный подподкласс оксидоредуктаз называется дегидрогеназами.

Восстановленные дегидрогеназами никотинамидные коферменты отличаются от окисленных форм по производной никотиновой кислоты (рис. 56). Дегидрогеназами также называют ферменты, которые в своих реакциях используют флавиновые кофакторы: флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН) (рис. 57). При этом рядом авторов выделяется следующая закономерность: если биологически значимо окисление органического субстрата, то в реакции чаще всего участвует НАД<sup>+</sup>, если же реакция этого подподкласса имеет значение для восстановления какого-либо органического соединения, то чаще всего восстановителем является НАДФН.

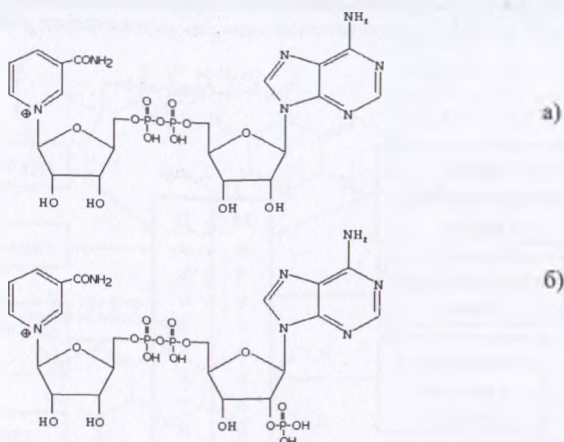


Рис. 55. Структура никотинамиддинуклеотида (а) и никотинамиддинуклеотидфосфата (б).

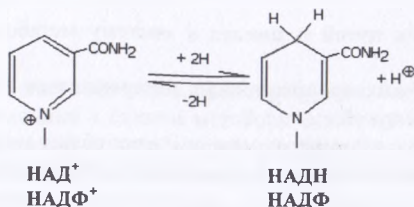


Рис. 56. Восстановление никотинамиддинуклеотида и никотинамиддинуклеотидфосфата.

Биохимические реакции в клетке организованы в систему метаболических процессов. Причем, метаболические процессы представляют собой как циклы, в которых процесс начинается с участием интермедиата, регенерируемого в последней реакции цикла, так и цепи, не приводящие к образованию какого-либо исходного компонента.

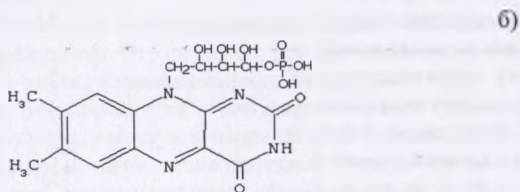
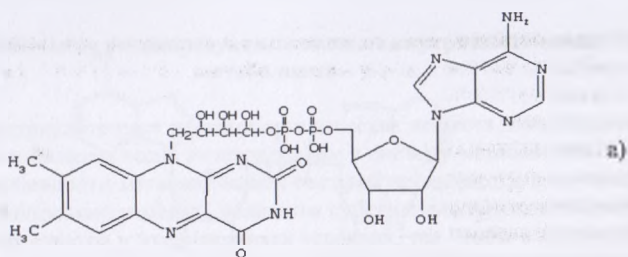


Рис. 57. Структура флавинадениндинуклеотида (а) и флавиномононуклеотида (б).

Интеграция путей и циклов в систему метаболизма определяется следующим:

1. Наличием общих промежуточных интермедиатов в большей части метаболических путей.
2. Возможностью взаимопревращений через общие метаболиты.
3. Использованием общих коферментов и необходимостью их постоянной циркуляции.
4. Наличием общего пути катаболизма и единой системы освобождения и использования энергии (дыхательная цепь).
5. Наличием сходных механизмов регуляции.

В клетках контроль за этапами метаболизма осуществляется путем разделения метаболических процессов по отдельным компартментам. На рис. 58 представлена схема компартментализации внутриклеточных метаболических процессов, наиболее общие закономерности которой можно представить следующим образом:

1. Метаболические взаимопревращения и биологический синтез преимущественно осуществляются в цитоплазме. НАДФН, необходимый для реакций восстановления, образуется также в цитоплазме в пентозофосфатном цикле.

2. Окислительные реакции, связанные с дыханием, протекают в митохондриях. В качестве коферментов обычно используются НАД<sup>+</sup> и флавопротеины.

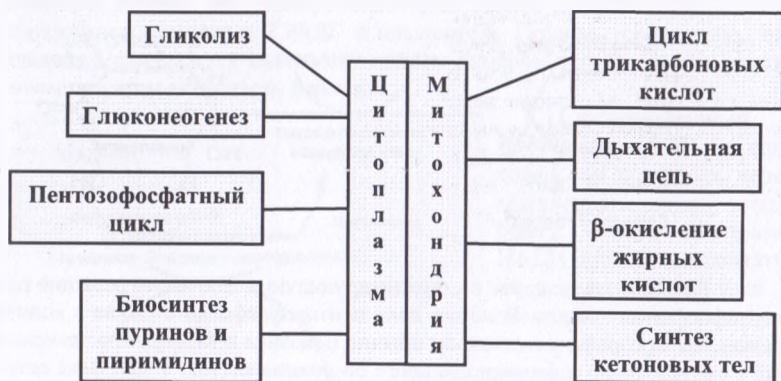
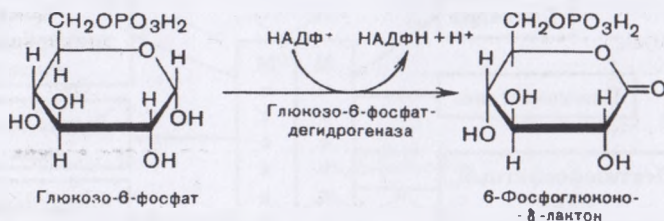


Рис. 58. Компартиментализация основных внутриклеточных процессов.

Кроме того, в настоящее время констатируется, что ферменты, функционально объединенные в едином метаболическом пути, способны образовывать упорядоченные мультиферментные ансамбли, называемые метаболонами. Характерными чертами метаболонов являются их тесная ассоциация с субклеточными структурами, а также высокая степень лабильности, что препятствует их обнаружению и выделению. Биохимическая значимость метаболона определяется в повышении общей скорости метаболического процесса в связи с уменьшением времени диффузии метаболических интермедиатов к активным центрам ферментов, в компартиментализации процесса, препятствующей нежелательному вовлечению субстратов в другие метаболические пути или циклы, а также в возможности управления метаболическим процессом как единым целым.

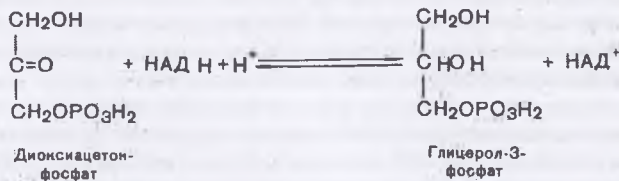
Однако ключевую роль в регуляции интенсивности субстратных потоков по метаболическим путям и циклам определяют именно ферменты. В связи с этим, мы рассмотрим химизм ферментативных реакций и метаболическое значение ряда оксидоредуктаз, активность которых исследуется нами в лимфоцитах крови.

**Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49)** – осуществляет дегидрирование глюкозо-6-фосфата и кофермента НАДФ. Образовавшийся в ходе данной реакции 6-фосфоглюконо-δ-лактон является нестабильным и гидролизуется либо спонтанно, либо с помощью фермента 6-фосфоглюконолактоназы с образованием 6-фосфоглюконата.



Г6ФДГ катализирует инициализирующую и ключевую реакцию пентозофосфатного цикла. В норме доля пентозофосфатного цикла в количественном превращении глюкозы обычно невелика и варьирует в зависимости от типа ткани и функционального состояния клеток. У человека активность пентозофосфатного цикла относительно высока в печени, надпочечниках, эмбриональной ткани, активированных иммунокомпетентных клетках и молочной железе в период лактации. Пентозофосфатный цикл имеет важное значение для системы внутриклеточного метаболизма. Онставляет восстановленные НАДФН для реакций биосинтеза жирных кислот, холестерина и др. За счет пентозофосфатного цикла приблизительно на 50 % покрывается потребность клеток в НАДФН. Кроме того, продуктами пентозофосфатного цикла являются также различные пентозофосфаты, которые необходимы для реакций синтеза нуклеиновых кислот и ряда коферментов.

**Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (ГЗФДГ, КФ 1.1.1.8)** – НАДФ-зависимая оксидоредуктаза, осуществляющая обратимое окисление глицеро-3-фосфата в диоксиацетонфосфат. Фермент занимает центральное положение



в реакциях липидного обмена. В реакциях синтеза липидов ГЗФДГ осуществляет образование глицерол-3-фосфата из диоксиацетонфосфата, в то время как последний генерируется в реакциях гликолиза и глюконеогенеза. В то же время, образовавшийся в реакциях липидного катаболизма глицерол-3-фосфат переводится на реакции анаэробного окисления глюкозы с помощью ГЗФДГ. На примере некоторых тканей доказана возможность образования комплекса ГЗФДГ с альдолазой. Причем установлено, что альдолаза связывается только с активным димером дегидрогеназы, увеличивая при этом активность фермента.

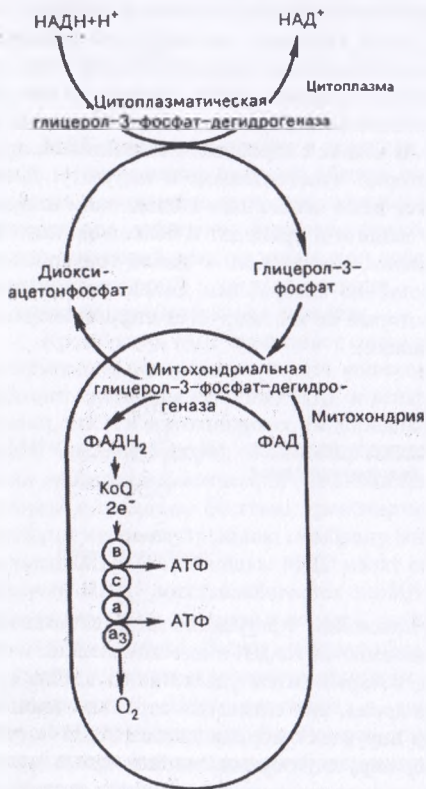


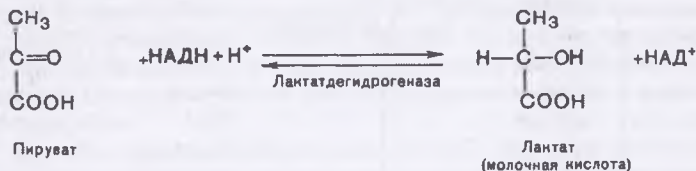
Рис. 59. Механизм  $\alpha$ -глицерофосфатного водородного шунта.

Синтезированный в цитоплазме НАДН не способен сам проникать через митохондриальную мембрану. Однако электроны НАДН способны включаться в дыхательную цепь с помощью  $\alpha$ -глицерофосфатного водородного шунта (рис. 59).

Цитоплазматический НАДН сначала реагирует с диоксиацетонфосфатом, образуя глицерол-3-фосфат. Реакция катализируется НАД-зависимой цитоплазматической ГЗФДГ. Образовавшийся глицерол-3-фосфат легко проникает через митохондриальную мембрану. Внутри митохондрии другая (митохондриальная ФАД-зависимая) ГЗФДГ окисляет глицерол-3-фосфат до диоксиацетонфосфата. ФАДН<sub>2</sub> вводит приобретенные им электроны на уровне коэнзима Q в систему дыхательной цепи, а диоксиацетонфосфат выходит из митохондрий в цитоплазму, где снова взаимодействует с НАД-зависимой ГЗФДГ.

Наибольшая значимость системы  $\alpha$ -глицеро фосфатного шунта выявляется в метаболизме скелетных мышц и клетках мозга.

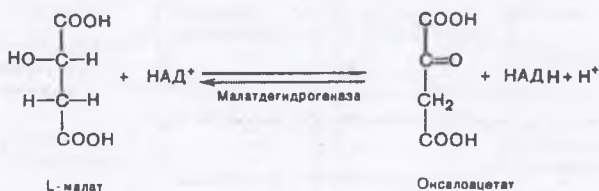
**Лактатдегидрогеназа** (ЛДГ, КФ 1.1.1.27) - фермент гликолитического цикла, обратимо катализирующий окисление лактата в пирувинуградную кислоту с участием в качестве кофермента НАД. В варьирующих количествах ЛДГ содержится во всех органах и тканях организма; наибольшая ее активность отмечается в гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре, печени, почках и форменных элементах крови. Установлено существование 5 изоферментов ЛДГ, различающихся по сочетанию составляющих ее полипептидных цепей; для разделения изоферментов обычно пользуются электрофорезом на ацетатцеллюлозных пленках. Каждый изофермент представляет собой тетрамер, состоящий из субъединиц двух типов. За синтез этих двух субъединиц отвечают разные гены, уровень активности которых различен в разных тканях. Именно за счет изоферментного спектра и осуществляется контроль за интенсивностью субстратного потока по гликолизу. В тканях с аэробным метаболизмом преобладают изоферменты ЛДГ, которые чувствительны к пирувату. Данные изоферменты ЛДГ ингибируются даже небольшим количеством пирувата, что препятствует образованию лактата и приводит к более полному окислению пирувата через образование ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот. В тканях с преимущественно анаэробным дыханием выявляется изоферментный спектр ЛДГ, который не ингибируется пируватом (во всяком случае, в низких концентрациях).



ЛДГ занимает ключевое положение в регуляции цитоплазматического уровня НАДН/НАД. В случае избытка НАДН в цитоплазме ЛДГ восстанавливает пируват до лактата, который затем удаляется из клетки (анаэробная реакция ЛДГ). В то же время, при активации аэробных процессов ЛДГ может окислять лактат до пирувата с образованием НАДН (аэробная реакция ЛДГ). В этом случае, пируват, образовавшийся при окислении лактата, в основном через пируватдегидрогеназный комплекс поступает на реакции цикла трикарбоновых кислот (митохондриальный компартмент).

**Малатдегидрогеназа** (МДГ, КФ 1.1.1.37) – фермент, катализирующий обратимое окисление малата в оксалоацетат. Фермент локализуется как в митохондриях (цикл трикарбоновых кислот), так и в цитоплазме. В

митохондриях уровень соотношения НАДН/НАД относительно велик, в результате чего внутримитохондриальным оксалоацетат легко восстанавливается в малат, который легко выходит из митохондрий. В цитоплазме уровень соотношения НАДН/НАД мал, что приводит к окислению малата при участии цитоплазматической НАД-зависимой МДГ.

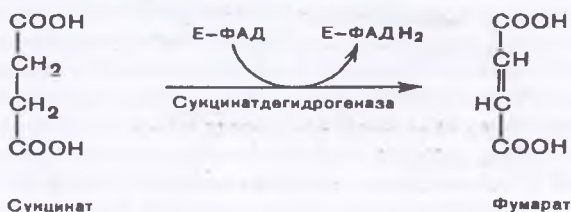


МДГ принимает участие в реакциях азотного обмена. Одним из ключевых интермедиатов азотного обмена является аспартат, который синтезируется в результате трех сопряженных реакций. В ходе первой реакции фумарат под действием фумаразы присоединяет воду и превращается в малат. Во второй реакции малат под действием МДГ окисляется до оксалоацетата, который в третьей реакции – в реакции трансаминирования с глутаматом преобразуется в аспартат.

Кроме того, МДГ принимает самое активное участие в работе малат-аспартатного водородного шунта митохондрий (рис. 60). Данная система работает благодаря наличию МДГ и аспаратаминотрансферазы как цитоплазме, так и в митохондриях. Водородный шунт работает следующим образом. Сначала водород от синтезированного в цитоплазме НАДН переносится на цитоплазматический оксалоацетат. В результате образуется малат, который с помощью системы, транспортирующей дикарбоновые кислоты, проходит через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс. В матриксе митохондрий с помощью МДГ малат окисляется в оксалоацетат, а матриксный НАД<sup>+</sup> восстанавливается до НАДН, который может передавать свои электроны в дыхательную цепь, локализованную на внутренней мембране митохондрий. В свою очередь образовавшийся оксалоацетат в присутствии глутамата и аспаратаминотрансферазы вступает в реакцию трансаминирования. Образовавшиеся в результате данной реакции α-кетоглутарат и аспартат с помощью специальных транспортных систем способны проходить через мембрану митохондрий.



Одним из наиболее важных ферментов цикла трикарбоновых кислот является **сукцинатдегидрогеназа** (СДГ, КФ 1.3.99.1), активность которой оказывает существенное влияние на интенсивность субстратного потока по лимонному циклу. СДГ катализирует 6 реакцию цикла Кребса, в которой сукцинат дегидрируется в фумаровую кислоту. Кофактором СДГ является ФАД, ковалентно связанный с молекулой



фермента. При этом, сама СДГ прочно связана с внутренней мембраной митохондрий. Восстановленный ФАДН<sub>2</sub> передает электроны непосредственно на дыхательную цепь через КоQ. Установлено, что аллостерическим ингибитором СДГ является оксалоацетат.

**Глутаматдегидрогеназа** осуществляет окислительное дезаминирование L-глутаминовой кислоты. В качестве кофермента глутаматдегидрогеназа использует НАД (НАДГДГ, КФ 1.4.1.2) или НАДФ (НАДФГДГ, КФ 1.4.1.4). Реакция включает анаэробную фазу дегидрирования глутаминовой кислоты с образованием промежуточного продукта – иминоглутаровой кислоты, после чего осуществляется спонтанный гидролиз с образованием аммиака и α-кетоглутаровой кислоты (рис. 61). Ферментативные реакции глутаматдегидрогеназы являются обратимыми, соответственно аммиак в присутствии НАД(Ф)Н и α-кетоглутаровой кислоты может участвовать в синтезе глутамата. Глутаматдегидрогеназа является одним из наиболее изученных ферментов азотистого метаболизма. Глутаматдегидрогеназа является олигомерным ферментом с молекулярной массой 312000, который состоит из 6 субъединиц. Фермент проявляет свою активность только в мультимерной форме. При диссоциации глутаматдегидрогеназы на субъединицы, которая происходит в присутствии НАДН, ГТФ и ряда стероидных гормонов, фермент теряет способность осуществлять окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты, но приобретает способность осуществлять дезаминирование ряда других аминокислот. Подобная особенность характеризует аллостерический механизм регуляции глутаматдегидрогеназы и определяет данный фермент как регуляторный в системе аминокислотного обмена.

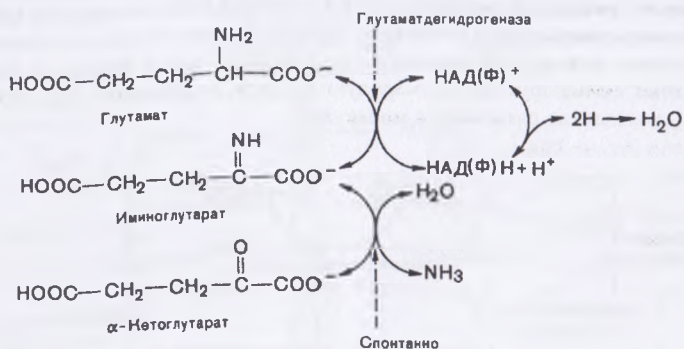


Рис. 61. Ферментативная реакция глутаматдегидрогеназы.

Таким образом, НАД(Ф)- и ФАД-зависимые дегидрогеназы находят-ся на ключевых позициях внутриклеточного метаболизма. Представленные дегидрогеназы локализуются в различных компартаментах клетки и вовле-чены в функционирование разных метаболов. Их активность определяет как ряд основных пластических процессов (синтез аминокислот, нуклеоти-дов, липидов и т.д.), так анаэробные и аэробные дыхательные реакции.

## 2.4. Роль витаминов в системе клеточного метаболизма

### 2.4.1. Межвитаминные взаимоотношения

Между витаминами существует тесное взаимодействие в процессах метаболизма. Оно может выражаться в следующем:

- в непосредственном взаимном влиянии витаминов друг на друга;
- во влиянии одного витамина на образование коферментной формы дру-гого;
- в совместном участии в каком-либо метаболическом процессе.

Тесным синергичным антиоксидантным действием обладают вита-мины С, Е и А. Витамин С в клетках может играть роль как про-, так и ак-тиоксиданта. При этом, введение высоких доз аскорбата на фоне гипови-таминоза Е усиливает прооксидантный эффект витамина С на 2 порядка. Выраженный антиоксидантный эффект витамина С проявляется только при его совместном действии с токоферолом, поскольку последний устра-няет свободные радикалы жирных кислот и их перекиси, образующиеся в

реакциях аскорбатстимулированного ПОЛ. С другой стороны, при недостатке аскорбиновой кислоты витамин Е быстро разрушается. Это взаимодействие представлено на рис. 62.

Антиоксидантный эффект токоферола резко усиливается в присутствии витамина А, который устраняет свободные радикалы кислорода и тем самым предупреждает развитие процесса ПОЛ в биомембранах. При нестимулированном ПОЛ облегчается «задача» токоферола по устранению перекиси липидов. Однако витамин А легко окисляется кислородом воздуха и относительно быстро расходуется. Процесс идет аутокаталитически с образованием свободных радикалов. Витамин Е оказывает стабилизирующее действие на ретинол и  $\beta$ -каротины, препятствуя их окислительной деструкции. Иными словами, достаточно высокие дозы витамина А, которые способны оказывать антиоксидантное действие, следует сочетать с приемом токоферола, а прием токоферола – с витамином А. Как указывалось выше, витамин Е необходимо применять в сочетании с витамином С. Таким образом, эффективность действия витаминов-антиоксидантов зависит от того, применяются они в изолированном виде или в сочетании друг с другом. **Отдельно назначенные витамины А и С могут вызвать прооксидантный эффект в тканях организма.** Следует учитывать также, что процессы свободнорадикального окисления в клетке протекают как в водной, так и в липидной ее фазах, поэтому водо- и липидорастворимые витамины для проявления антиоксидантного действия должны назначаться только совместно.

Примером второго типа межвитаминных взаимодействий может служить особая роль рибофлавина в реализации функций других витаминов. Поскольку витамин В<sub>2</sub> необходим для образования активных форм витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, Д и синтеза ниацина из триптофана, его дефицит неизбежно нарушит функцию других витаминов и приведет к развитию их вторичного дефицита даже при достаточном поступлении с пищей.

Витамины С и В<sub>12</sub> способствуют образованию коферментной формы фолиевой кислоты, при их недостатке нарушатся многообразные функции фолатов.

Примеры взаимодействия третьего типа особенно многочисленны, так как большинство функций клетки обеспечивается синергичной «работой» нескольких витаминов. Так, пролиферативная активность клеток крови поддерживается витаминами В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, С; образование родопсина в сетчатке глаза – витаминами А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР; регуляция проницаемости капилляров – витаминами С и Р.

Рассмотрим такие примеры, как взаимодействие витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>6</sub> в поддержании гомеостаза гомоцистеина и взаимодействие функционально связанных витаминов в составе мультиферментных комплексов дегидрогеназ  $\alpha$ -кетокислот.

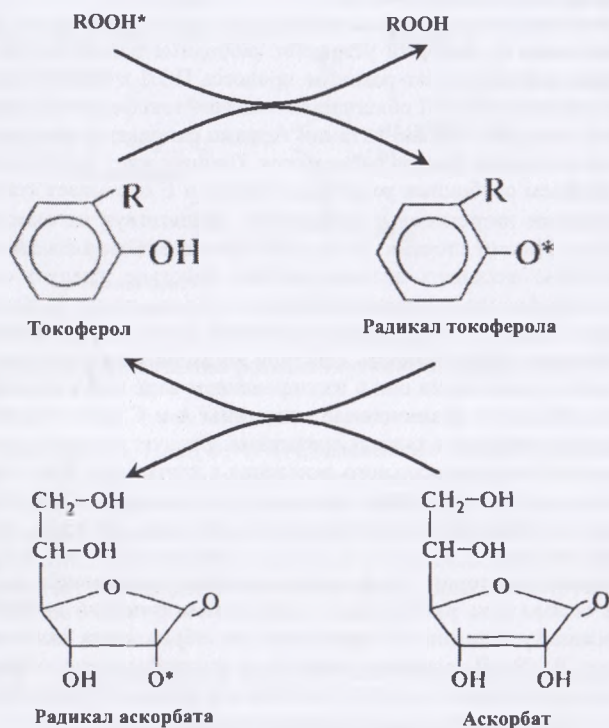


Рис. 62. Обезвреживание токоферолом перекиси жирной кислоты и регенерация радикала токоферола аскорбиновой кислотой (по Морозкиной Т.С., Мойсеенок А.Г, 2002).

Коферментная форма витамина  $B_9$  – 5-метил-ТГФК – вместе с витамином  $B_{12}$  участвуют путем переноса метильной группы в синтезе метионина, осуществляемом метионинсинтазой (гомоцистеинметилтрансферазой). Соответственно коферментная функция ТГФК в переносе метильной группы (ключевая реакция) зависит от доступности фолата, то есть от адекватного его поступления в организм.

При недостаточности витамина  $B_9$ , а также при снижении активности метионинсинтазы –  $B_{12}$ -зависимого фермента, функциональный пул ТГФК

может быть легко исчерпан путем «секвестрации», что влечет за собой избыточное накопление субстрата метионинсинтазной реакции – гомоцистеина. На рис. 63 представлен механизм нарушения обмена метионина и цистеина при недостаточности  $V_{12}$ ,  $V_9$  и  $V_6$ .

Отмечена прямая корреляция между показателями тромбозмобилических осложнений, смертностью от ишемической болезни сердца и уровнем гомоцистеинемии у этих больных. Увеличенный уровень гомоцистеина в крови постулируется в настоящее время как независимый фактор риска развития ИБС и ее тромбозмобилических осложнений.

Гипергомоцистеинемия обуславливается выходом гомоцистеина в кровяное русло из тканей, при этом отмечается и гомоцистеинурия. Различают умеренную (15-30 мкМ), промежуточную (30-100 мкМ) и выраженную (более 100 мкМ) гомоцистеинурию. Роль гипергомоцистеинурии как пускового фактора атерогенеза связана с прооксидантным действием гомоцистеина, со способностью этой аминокислоты угнетать рост эндотелиальных клеток, оказывать митогенный эффект на гладкомышечные клетки, стимулировать адсорбцию белков в холестериновой бляшке и интенсифицировать биосинтез коллагена. Принципиально важными являются индуцированное гомоцистеином гиперкоагуляционное состояние, снижение мощности систем антиоксидантной защиты тканей, активация биосинтеза  $NO$ -синтазы.

Возможность предупреждения развития и устранения синдрома гипергомоцистеинемии, прежде всего, определяется адекватным поступлением в организм эссенциальных факторов (кобаламина, фолата), обеспечивающих нормальное функционирование системы биотрансформации гомоцистеина через метионинсинтазную реакцию. Поскольку некоторая часть гомоцистеина превращается в цистатионин и далее в цистеин с участием пи-ридоксальзависимых ферментов, обеспечение организма витамином  $V_6$  также является важным условием предупреждения развития этого синдрома.

Разработаны рекомендации по суточному потреблению функционально связанных витаминов для профилактики развития синдрома гипергомоцистеинемии: фолиевая кислота – 400-500 мкг, витамин  $V_{12}$  – 2,4-3 мкг, пиридоксин – 2,0-2,2 мг. Можно полагать, что включение в пищевой рацион таких продуктов, как печень, бобовые растения, яичный желток, шпинат и др., содержащих фолиевую кислоту в достаточно большом количестве, окажется важным фактором профилактической диетотерапии, хотя на сегодняшний день прием поливитаминных комплексов фактически нет альтернативы.

Следует особо заметить, что в генез гипергомоцистеинемии достаточно весомый вклад вносит ферментопатия, обусловленная недостаточностью метилен-ТГФК-редуктазы. Эта ферментопатия также отнесена к группе риска ИБС. Если последнее подтвердится, потребуется пересмотр

(в сторону увеличения) профилактических доз фолиевой кислоты, а также витамина В<sub>6</sub>. Кстати, эмпирически обнаружено, что курсовое назначение пиридоксина, применяемое клиницистами при сердечно-сосудистой патологии, оказывает положительный лечебный эффект у больных ИБС.

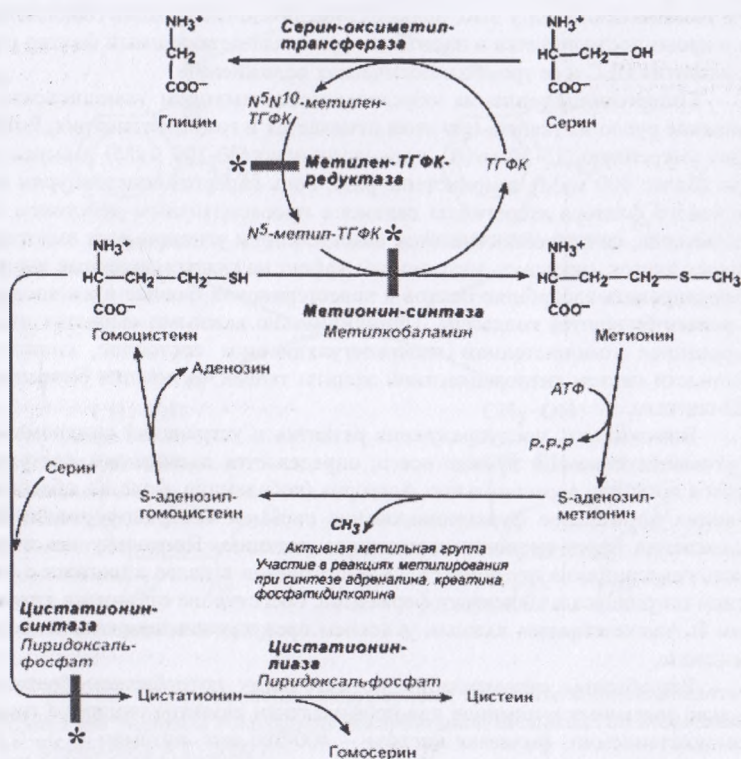


Рис. 63. Механизм нарушения обмена метионина и цистеина при недостаточности В<sub>12</sub>, В<sub>9</sub> и В<sub>6</sub>.

Примечание: звездочками обозначены реакции, активность которых снижается или полностью блокируется при недостаточности витаминов.

Другой яркой иллюстрацией межвитаминного взаимодействия является функционирование мультиферментных комплексов – пируватде-

гидрогеназы и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназы. При этом следует учитывать, что каждый из входящих в состав комплекса витаминов помимо участия в работе этого комплекса выполняет и свою специфическую эссенциальную (незаменимую) функцию. В формировании пируват- и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов принимают участие липоевая кислота и четыре витамина, входящие в состав соответствующих коферментов: витамин  $B_1$  (в составе ТПФ),  $B_2$  (ФАД),  $B_3$  (КоА-SH),  $B_5$  (НАД).

Как показали недавние исследования, дегидрогеназы  $\alpha$ -кетокислот млекопитающих, в том числе и человека, представляют собой сложные высокомолекулярные комплексы. В центральной части комплекса находится фермент – дигидролипоиламид-трансацилаза, состоящий из 50-60 субъединиц. Этот массивный фермент покрыт симметрично расположенными молекулами пируватдекарбоксилазы (30 субъединиц) и дигидролипоиламид-дегидрогеназы (6 субъединиц). На рис. 64 представлен механизм взаимодействия ферментов и их коферментов при функционировании пируватдегидрогеназного комплекса. На 1 стадии этого процесса пируват теряет свою карбоксильную группу в результате взаимодействия с тиаминпирозофосфатом (ТПФ) в составе активного центра фермента пируватдегидрогеназы ( $E_1$ ). На 2 стадии оксидильная группа комплекса  $E_1$ -ТПФ-СНОН-СН<sub>3</sub> окисляется с образованием ацетильной группы, которая одновременно переносится на амид липоевой кислоты (кофермент), связанной с ферментом дигидролипоилацетилтрансферазой ( $E_2$ ). Этот фермент катализирует 3 стадию – перенос ацетильной группы на HS-КоА с образованием конечного продукта ацетил-КоА, который является высокоэнергетическим (макроэргическим) соединением. На 4 стадии регенерируется окисленная форма липоамида из восстановленного комплекса дигидролипоамид- $E_2$ . При участии фермента дигидролипоилдегидрогеназы ( $E_3$ ) осуществляется перенос атомов водорода от восстановленных сульфгидрильных групп дигидролипоамида на ФАД, который выполняет роль простетической группы данного фермента и прочно с ним связан. На 5 стадии восстановленный ФАД<sub>Н2</sub> дигидролипоилдегидрогеназы передает водород на кофермент НАД с образованием НАДН + H<sup>+</sup>. Процесс окислительного декарбоксилирования пирувата происходит в матриксе митохондрий.

Ферментативный  $\alpha$ -кетоглутарат дегидрогеназный комплекс функционирует аналогичным образом, но он имеет меньшие размеры и несколько иначе регулируется.

Знание механизмов межвитаминных взаимоотношений позволяет целенаправленно осуществлять коррекцию энергетического метаболизма и позволяет понять, почему раздельное введение витаминов  $B_1$   $B_2$  и РР оказывается не столь эффективным, как их комплексное применение.

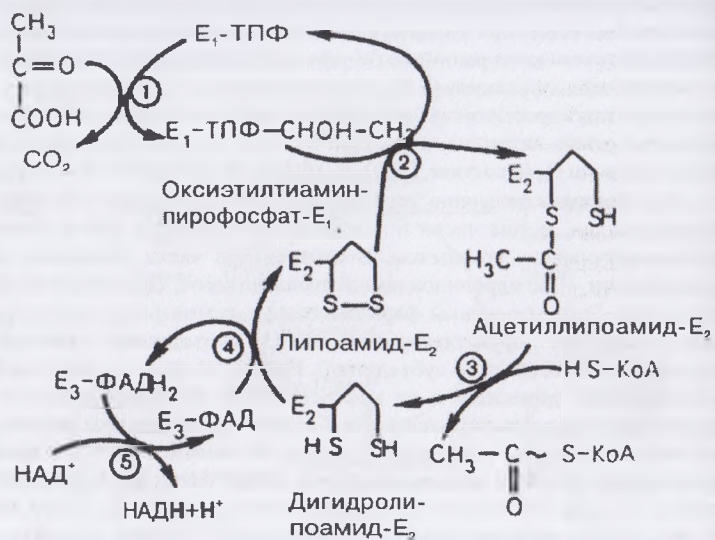


Рис. 64. Механизм действия пируватдегидрогеназного комплекса (по Березову Т.Т., Коровкину Б.Ф., 1998).

Примечание: пояснения в тексте, цифры в кружках обозначают стадии процесса.

### Глава 3

## ВИТАМИНЫ И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Взаимосвязь иммунитета с содержанием витаминов на первый взгляд кажется очевидной. Не вызывает сомнений, что недостаточность витаминов влечет за собой нарушения со стороны иммунной системы, поскольку все процессы, протекающие в ней имеют определенное метаболическое обеспечение. По данным экспертов ВОЗ, недостаточность питания и гиповитаминозы являются самой распространенной причиной иммунной недостаточности.

Особую актуальность это приобретает в связи с тем, что в современных условиях питание населения России характеризуется рядом серьезных нарушений. Результаты исследований демонстрируют дефицит большинства витаминов (аскорбиновой кислоты – у 70-100% населения; тиамина, рибофлавина и фолиевой кислоты – до 60% населения;  $\beta$ -каротина – у 40-60%).

Учитывая наблюдающуюся в настоящее время тенденцию к снижению энерготрат у большинства населения, становится очевидным, что адекватное поступление микронутриентов с обычным рационом теоретически невозможно даже при условии обычной потребности в них. Соответственно, в ситуациях, сопровождающихся увеличением потребности в микронутриентах, дефицит их тем более становится очевиден, приводя к резкому снижению сопротивляемости человека при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды.

Поэтому очень важно с позиций лечащего врача выявлять признаки витаминной недостаточности, определить роль гиповитаминозов в развитии иммунных нарушений с последующей коррекцией с целью эффективного лечения и реабилитации при различных заболеваниях.

### 3.1. Клиническая характеристика иммунопатологических состояний

Нарушения функции иммунной системы проявляются различными патологическими состояниями. Иммунопатология – это нарушение функционирования иммунной системы от недостаточности до избыточного реагирования на экзо- и эндогенные антигены. Подразделяют следующие группы болезней, обусловленные патологией иммунной системы.

1. Болезни, вызванные недостаточностью иммунной системы, – иммунодефициты (первичные и вторичные).
2. Болезни, обусловленные избыточным или извращенным реагированием иммунной системы, – аутоиммунные и аллергические заболевания.
3. Хроническое воспаление.
4. Инфекции иммунной системы с непосредственной локализацией вируса в лимфоцитах (ВИЧ-инфекция, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр и др.).
5. Опухоли иммунной системы – лимфогранулематоз, лимфомы, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома.
6. Болезни иммунных комплексов и другие заболевания, связанные с недостатком функции элиминации чужеродного антигена.
7. Необходимо выделить недостаток процесса регенерации как отдельный процесс, связанный с дисфункцией иммунной системы.

Традиционно при иммунопатологии принят ряд синдромов: инфекционный, аутоиммунный, аллергический, пролиферативный.

Однако с учетом патогенеза заболеваний и последующим проведением иммуноактивной терапии мы считаем, что в целом все иммунопатологические состояния по механизму действия следует определять как гипореактивные и гиперреактивные.

При гипореактивных (гипоэргических) состояниях следует выделять следующие синдромы.

**1. Недостаточность (иммунодефицит) клеточно-эффекторного звена иммунитета** связана с функциональной (в ряде случаев, с количественной) недостаточностью Т-лимфоцитов и/или с нарушением соотношения регуляторных и эффекторных субпопуляций Т-клеток, который можно заподозрить при наличии у больного следующих проявлений:

- ✓ вирусных инфекций – частые острые ОРВИ (более 4 раз в году у взрослых и не менее 6 раз у ребенка), инфекции, вызванные вирусом герпеса человека (ВГЧ), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), энтеровирусами, папилломы человека, гепатитов (В, С, G, F, D), контагиозный моллюск, повторные детские инфекции в возрасте старше 7 лет, инфекции, развивающиеся после проведения иммунопрофилактики, патологические реакции на вакцинацию и т.д.;
- ✓ грибковых инфекций (кандидомикоз, дерматомикоз) кожи, ногтей, слизистых оболочек (молочница), внутренних органов, трихофития;

✓ опухолей различных видов и локализаций. При любом типе опухоли (злокачественной или доброкачественной) у больного следует диагностировать иммунные нарушения, чаще всего связанные с недостаточностью распознавания опухолевых клеток.

2. **Гуморально-эффекторный иммунодефицит**, прежде всего, определяется функциональной недостаточностью В-лимфоцитов, проявляющейся снижением выработки специфических иммуноглобулинов, а также низким содержанием гуморальных факторов неспецифической резистентности (комplement, лизоцим, пропердин и пр.), и диагностируется при наличии у больного:

✓ бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (более 3 – 4 раз в год, с затяжным течением, с остаточными явлениями в виде субфебрилитета, астении) – хронические тонзиллиты, гнойные отиты, гаймориты и другие синуситы;

✓ бактериальных инфекций легких (хронические бронхиты, с пневмониями в анамнезе или в качестве монозаболевания с бронхоспастическим компонентом или без него, острые и хронические пневмонии различной этиологии и тяжести). Инфекции вызываются инкапсулированными пиогенными микроорганизмами (стрептококками, пневмококками, *Haemophilus influenzae* и др.), поражающими верхние и нижние отделы респираторного тракта. Они развиваются, как правило, во втором полугодии жизни ребенка, после исчезновения из кровяного русла материнских иммуноглобулинов, что позволяет диагностировать врожденные дефекты антителообразования;

✓ бактериальных инфекций кожи и подкожной клетчатки (пиодермии, фурункулез, абсцессы, флегмоны, септические гранулемы, рецидивирующий парапроктит у взрослых);

✓ инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочеполовой системы, заболевания, передающиеся половым путем);

✓ заболевания пищеварительного тракта, вызванные бактериями (стоматит, гингивит, пародонтит, эзофагит, гастрит, гастроудоденит, язвенная болезнь, колит, энтероколит, холецистит, инфекционный гастроэнтерит);

✓ других бактериальных инфекций – менингоэнцефалит, артрит, сепсис и пр.;

✓ дисбактериоза, в том числе кишечного.

3. **Синдром недостаточности регуляторного звена иммунитета** диагностируется при сочетании вышеописанных синдромов. При этом необходимо выделить некоторые особенности течения этих заболеваний, а именно:

- ✓ затяжное или хроническое течение с частыми рецидивами (непрерывно рецидивирующие бактериальные и/или вирусные инфекции слизистых оболочек респираторного, желудочно-кишечного и мочеполового трактов, кожных покровов);
- ✓ активация условно-патогенной флоры, микст-инфекция, смена возбудителя в динамике болезни (как правило, на фоне специфической терапии), вовлечение в процесс других органов;
- ✓ устойчивость к стандартной специфической терапии или быстрое развитие рецидива после лечения.

**4. Синдром недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена.** Диагностические признаки нередко идентичны признакам синдрома недостаточности гуморального звена иммунитета. Однако обычно при этом синдроме бактериальные инфекции протекают вяло, без высокой температуры и других признаков воспаления. Характерными признаками недостаточности макрофагально-фагоцитарного звена считаются:

- ✓ рецидивирующие абсцессы разных локализаций (дефект киллинга бактерий);
- ✓ локальные бактериальные инфекции (нарушение хемотаксиса).

В первые дни жизни ребенка гнойно-воспалительные процессы кожи и слизистых оболочек, вызываемых пиогенными кокками, позволяют думать о наличии дефектов фагоцитарной системы. Для них также характерно очень медленное заживление пупочной раны и отпадение пупочного канатика.

**5. Гипорегенеративный синдром** проявляется тогда, когда после повреждения не происходит возмещения дефекта ткани, идентично погибшей с восстановлением структуры и способности органа к выполнению специализированной функции. Следовательно, если после заболевания функция органа не восстановилась, следует диагностировать гипорегенеративный синдром. Это достаточно большая группа заболеваний и причины этого могут быть самые различные (нарушения микроциркуляции, недостаточность митоза клеток поврежденного органа и пр.). Но одна из основных причин нарушения процессов регенерации связана с дефектом хоуминга (процессы хемотаксиса, миграции и адгезии) и мобилизации стволовых клеток. Стволовые клетки в постнатальном периоде составляют существенный восстановительный резерв в организме и способствуют замещению поврежденных клеток. При истощении кланевых стволовых клеток их количество может пополняться за счет плюрипотентных клеток костного мозга или других источников.

**Гиперреактивные (гиперэргические) иммунопатологические состояния** характеризуются одним или несколькими синдромами.

**1. Реагиновый (анафилактический, атопический) синдром.** Его развитие связано с образованием антител, получивших название «реагины». Они относятся к классу IgE и частично к IgG. Реагины фиксируются на

тучных клетках и базофилах. При их соединении с соответствующим антигеном (аллергеном) из этих клеток выделяются медиаторы – гистамин, серотонин, простагландины, группа хемотаксических факторов, гепарин, тромбоцитарноактивирующий фактор и другие, что и определяет клиническую картину заболевания. Клинические проявления реакции возникают обычно через 15-20 мин после контакта сенсibilизированного организма со специфическим аллергеном (отсюда и название «реакция немедленного типа»).

Различают анафилаксию общую (анафилактический шок) и местную (крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит, аллергический ринит), хотя эти подразделения весьма условные, так как многие «местные» реакции значительно влияют на организм в целом. Клинические признаки и нозологические формы представлены в табл. 17.

Таблица 17

**Проявления анафилактических реакций**

Локализация поражения	Проявления	Диагноз
Системная анафилаксия	Увеличение проницаемости сосудов, нарушение дыхания, тахикардия, артериальная гипотония, сердечная недостаточность, беспокойство, судороги, коллапс, смерть	Анафилактический шок
Кожа	Недомогание, слабость, эритема, локальное увеличение проницаемости сосудов, локальное покраснение	Крапивница, отек Квинке
Слизистые	Отек век, заложенность и зуд в носу, гиперемия или бледность, цианоз	Отек Квинке
Верхние дыхательные пути	Чихание, обильные выделения из носа, отек гортани, глотки, языка, охриплость, свистящее дыхание	Аллергический ринит, поллиноз
Бронхи	Спазм бронхов, одышка, увеличение слизистого отделяемого, воспаление дыхательных путей	Бронхиальная астма
Желудочно-кишечный тракт	Усиление перистальтики, рвота, дисфагия, тошнота, схваткообразная боль в животе, понос (иногда с примесью крови)	Пищевая аллергия

Выделяют три степени тяжести анафилактических реакций.

1. Легкие анафилактические реакции проявляются в течение 2 ч после контакта с антигеном. Длительность обычно не превышает 1-2 сут. Проявления обычно местные, без вовлечения других органов и систем и нарушения функции пораженного органа.
2. Анафилактические реакции средней тяжести. Начало и продолжительность такие же, как легкие анафилактические реакции. Однако происходит нарушение функции органа-мишени (бронхоспазм, отек слизистой гортани и бронхов, возможны отек Квинке, генерализованная крапивница, тошнота и рвота).
3. Тяжелые анафилактические реакции начинаются, как правило, внезапно, с проявлений, характерных для легких реакций. В течение нескольких минут развиваются выраженные нарушения функции органа-мишени с вовлечением в процесс других органов и систем. Фиксируются бронхоспазм и отек гортани, которые проявляются хрипкостью, свистящим дыханием, одышкой, цианозом, иногда остановкой дыхания. Отек слизистой и спазм гладких мышц желудочно-кишечного тракта приводят к схваткообразной боли в животе, поносу и рвоте. Возможны непроизвольное мочеиспускание и эпилептические припадки. Расширение сосудов и повышение их проницаемости приводят к снижению артериальной давления, нарушению сердечного ритма, шоку и коме. Артериальная гипотония и дыхательная недостаточность нередко развиваются очень быстро. Они могут быть первыми проявлениями анафилактической реакции.

Чем быстрее развиваются анафилактические реакции, тем они тяжелее. Самая частая непосредственная причина смерти – отек гортани и нарушения сердечного ритма.

**2. Антителозависимый цитотоксический синдром (цитолитический или антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность).** При этой реакции образуются антитела (IgG, реже IgM) к клеткам тканей, которые взаимодействуют с естественными антигенами клеточных поверхностей или же с антигенами, вторично сорбированными на них. Повреждение и лизис клеток возникают при активации системы комплемента образующимся комплексом антиген-антитело. Лизис клеток может наступать вследствие действия на них клеток-киллеров (например, НК-клеток), вовлекаемых в реакцию молекулами антител, которые антигенсвязывающим участком соединяются с поверхностью клеток-мишеней, а Fc-фрагментом – с рецепторами клеток-киллеров. В этом случае лизис происходит без участия комплемента.

Антителозависимый цитотоксический тип реакции наблюдается при попадании в организм гомологичных антигенов, например, при переливании крови (в виде аллергических гемотрансфузионных реакций), при гемолитической болезни новорожденных, остром отторжении трансплантата. К

цитотоксическому типу реакций относятся проявления лекарственной аллергии, такие как лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и другие.

Один из механизмов развития аутоиммунных заболеваний – антителозависимая цитотоксичность, где в качестве антигенов выступают собственные аутоантигены, перекрестнореагирующие с гетероантигенами (табл. 18).

Таблица 18

**Перекрестно реагирующие антигены**

<b>Гетероантигены</b>	<b>Аутоантигены</b>	<b>Клинические проявления</b>
β-Гемолитический стрептококк группы А	Кардиомиоцит	Ревматизм
β-Гемолитический стрептококк А <sub>12</sub>	Почечный клубочек	Гломерулонефрит
Антигены кишечной палочки O14, O86 и др.	Эпителий кишечника, антигены ЦНС	Неспецифический язвенный колит
Антигены <i>Yersinia enterocolitica</i> , Антигены <i>Streptococcus pneumonia</i>	Эпителий щитовидной железы, Ацетилхолиновый рецептор скелетных мышц	Миастения гравес
Антигены менингококка группы В, <i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Tripanosoma cruze</i>	Антигены ЦНС	Энцефалит

Как исход антителозависимой цитотоксичности, можно считать воздействие антител на клетку, в результате которого происходит стимуляция функции этой клетки. Механизм стимуляции объясняется тем, что выработанные антител специфически реагируют с рецепторами клетки, активирующими ее. Примером такого состояния является гиперреактивность щитовидной железы при болезни Грейвса (диффузно-токсический зоб).

**3. Синдром патогенного воздействия иммунных комплексов.** Ни антигены, ни антитела при этом синдроме не являются компонентами клеток, и образование комплекса антиген-антитело происходит в крови и межклеточной жидкости. Иммунные комплексы появляются при любом гуморальном ответе и обычно эффективно разрушаются мононуклеарными фагоцитами после активации комплемента. Но иногда за счет большого количества иммунных комплексов или при нарушении их элиминации ре-

тикулоэндотелиальной системой они сохраняются в течение длительного времени, становясь повреждающим фактором, сорбируясь в разных органах и тканях. Роль преципитирующих антител выполняют IgM и IgG. Основной повреждающий фактор отложения иммунных комплексов в тканях – увеличение сосудистой проницаемости. Микропреципитаты сосредотачиваются вокруг сосудов и в сосудистой стенке, что приводит к нарушению микроциркуляции и вторичному поражению ткани, вплоть до некроза.

Болезни, обусловленные образованием иммунных комплексов, обычно связаны с хроническими персистирующими инфекциями (проказа, сифилис, малярия, стафилококковый эндокардит, геморрагическая лихорадка Денге, вирусный гепатит В, паразитарные инвазии и др.), аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), поступления большого количества антигенов в сенсibilизированный (легочное заболевание фермера, реакция Артюса) или интактный организм (сывороточная болезнь).

Одна из причин повреждающего действия иммунных комплексов может быть при недостаточности комплемента. В этом случае иммунные комплексы не взаимодействуют с комплементом, так как из-за его недостаточности не происходит активация фагоцитоза и иммунные комплексы не выводятся из организма, а адсорбируются в тканях. Аналогичный механизм развития связан с генетическими дефектами, которые приводят к образованию низкоаффинных антител и, как следствие, невозможностью связывать комплемент.

**4. Клеточно-опосредованная цитотоксичность (гиперчувствительность замедленного типа – ГЗТ).** Главная особенность механизма патологической реакции замедленного типа состоит в том, что с антигеном взаимодействуют Т-лимфоциты. Реакция замедленной гиперчувствительности не менее специфична по отношению к антигену, чем реакция с иммуноглобулинами, благодаря наличию у Т-лимфоцитов рецепторов, способных специфически взаимодействовать с антигенами. Контакт антигенов с антиген-специфическими рецепторами на Th1-клетках приводит к клональному увеличению этой популяции лимфоцитов и их активации с выделением воспалительных цитокинов (ИЛ-3, ГМ-КСФ, ФНО-β, ИФН-γ). Секретируемые цитокины обеспечивают собственно реакцию воспаления и, как следствие, ее визуальное проявление. ИФН-γ активирует макрофаги, которые усиливают продукцию медиаторов воспаления. ФНО-β определяет локальное тканевое повреждение и повышает экспрессию адгезивных молекул на кровеносных сосудах зоны воспаления, способствуя более легкому поступлению дополнительных клеток воспаления. ИЛ-3 и ГМ-КСФ как факторы гемопоэтической дифференцировки обеспечивают созревание моноцитов костного мозга. Вновь образующиеся моноциты–макрофаги, мигрируя в зону воспаления, компенсируют убыль тех макрофагов, которые, выполнив свою функцию, разрушаются. Все эти процес-

сы, направленные на изоляцию патогена (или какого-либо иного антигена), завершаются за 24-48 ч. формированием воспалительного очага.

Клинически можно выделить два типа реакций клеточно-опосредованной цитотоксичности. Первая развивается при введении (диагностические пробы при туберкулезе, бруцеллезе, токсоплазмозе и пр.) или контакте с антигеном (аллергеном), когда происходит интенсивный выброс растворимых медиаторов, что приводит к эритеме и образованию папулы (индурация), достигающих максимума через 24-48 ч. При втором типе через 21-28 сут. развивается гранулематозная реакция. К основным заболеваниям с такими реакциями ГЗТ относятся проказа, туберкулез, шистосомоз, саркоидоз, болезнь Крона, бруцеллез, сифилис. Активация макрофагов лимфоцитами с образованием гранулем может способствовать ограничению инфекции, а ГЗТ указывает на активацию Т-клеток, хотя инфекция при этом не всегда ликвидируется.

**5. Синдром воспаления.** Воспаление – реакция организма, связанная с местным раздражением или повреждением тканей, завершается устранением болезнетворной причины, регенерацией тканей, более или менее полным восстановлением их функций. Симптомы воспаления описаны более 2000 лет назад и сводятся к пяти классическим признакам: краснота, припухание, боль, повышение температуры и нарушение функции. Встречается практически при всех проявлениях гипозергических и гиперэргических реакций. Во многом от этого синдрома зависит динамика течения заболевания, его исход и последствия.

*Краснота (rubor)* отражает сосудистую реакцию воспаления за счет расширения артериол, венул и капилляров. Степень и протяженность гиперемии обусловлены особенностями строения органов, их взаиморасположением, глубиной процесса, состоянием органов кровообращения и т.д. В «бессосудистых органах» (роговица, клапаны сердца) гиперемия отсутствует; однако позднее она в какой-то степени возникает благодаря вращанию молодых сосудов с периферии (с конъюнктивы глаза, из миокарда и основания клапана). Воспалительная краснота, ее оттенки сами по себе неспецифичны. Для воспаления типичны главным образом последующие явления со стороны сосудов, обусловленные изменениями проницаемости их стенок, что приводит ко второму симптому воспаления – к припуханию.

*Припухание* (воспалительная опухоль, tumor) появляется за счет повышенной проницаемости сосудов в области воспаления не только для коллоидов плазмы, ее белков, но и для форменных элементов крови. Экссудат (клеточный и жидкий) составляет основную массу воспалительного инфильтрата, определяющего припухлость. Степень припухания зависит от месторасположения процесса. Сдерживающим фактором в развитии воспалительного отека являются фасции, апоневрозы, собственные капсулы органов, их оболочки, особенно плотные, тесно облегающие орган, например, кости черепа и головной мозг.

*Боль (dolor)* в очаге воспаления связана с раздражением чувствительных нервов, за счет их «сжатия» и действия на нервные окончания серотонина. Клинический интерес представляет феномен спонтанного успокоения болей, что бывает связано с омертвением тканей, а следовательно, и нервных окончаний в очаге воспаления. Это наблюдается при глубоких расстройствах кровообращения, сопровождающихся стазами и тромбами, например при остром гангренозном аппендиците, когда быстро прошедшая боль может ввести врача в заблуждение, указывая на ошибку диагноза аппендицита или симулируя благополучное течение процесса. Воспаление внутренних органов, лишенных чувствительной иннервации, протекает безболезненно, как и воспаление висцеральных листков плевральной и брюшной полостей, а раздражение париетальных листков сопровождается интенсивной болью.

*Повышение температуры (calor)* в очаге воспаления связано с интенсивными обменными процессами при воспалении. Однако ощущение повышенной температуры зависит исключительно от кожи, так как только в ней имеются тепловые рецепторы. В других органах разница температур не ощущается, даже если она будет значительной.

*Нарушение функции (functio laesa)* при воспалении можно понимать в самой общей форме, а именно как нарушение привычных отправлений организма или той его части, в которой развился очаг. Степень тяжести нарушения функции во многом зависит от его локализации. Больной с воспалением печени функционально будет действительно неполноценным, при этом не столько местные (то есть печеночные), сколько общие явления создают эту неполноценность. Пациент, получивший ожог крапивой, то есть несколько очагов серозного воспаления кожи, вполне работоспособен, и «нарушение функции» в этом случае носит чисто условный характер.

Однако воспаления не ограничиваются только местными проявлениями. Они оказывают выраженное влияние на весь организм. Со стороны обмена веществ наблюдается усиление анаэробных процессов. В связи с этим в крови возрастает концентрация недоокисленных продуктов обмена, концентрация молочной кислоты увеличивается в 1,5-2 раза по сравнению с нормой. Повышение содержания недоокисленных продуктов обмена возникает по двум причинам: во-первых, они поступают из очага воспаления в кровь, а, во-вторых, в результате интоксикации в организме наблюдается нарушение обмена веществ, что приводит к метаболическому ацидозу. Также возрастает концентрация азотных веществ в результате усиленного метаболизма белка и угнетения белкового синтеза.

Для воспаления характерно развитие лейкоцитоза. Сдвиг происходит, главным образом, за счет увеличения числа палочкоядерных нейтрофилов, появления юных форм и значительно реже миелоцитов. При преобладании внутриклеточных инфекций определяется рост лимфоцитов и мо-

ноцитов. В большинстве случаев число лейкоцитов при воспалении возрастает до  $9 - 12 \times 10^9/\text{л}$ , но может достигать и  $20 - 30 \times 10^9/\text{л}$ .

СОЭ увеличивается при остром воспалении в несколько раз (5-10 и более), причем имеется определенное соответствие между этим показателем и степенью тяжести процесса.

Содержание общего белка в крови при воспалении, как правило, не меняется, но при тяжелых процессах, сопровождающихся сепсисом, обширной интоксикацией и т.д., имеется тенденция к снижению. Вместе с тем закономерно изменяется соотношение белковых фракций: уменьшается содержание альбуминов, увеличиваются  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулины, в результате чего снижается альбумино/глобулиновый коэффициент.

*Лихорадка* возникает при воспалении в результате воздействия на терморегулирующие центры пирогенами, образующимися в очаге раздражения. В большинстве случаев интенсивность лихорадочной реакции соответствует степени воспаления, однако при нарушении реактивности организма эта закономерность не проявляется.

Реакция организма на острое воспаление характеризуется также изменениями со стороны системы гемостаза, где преобладает тенденция к гиперкоагуляции.

Следует отметить, что при развитии иммунопатологического состояния принимает участие, как правило, не один, а несколько типов реакций. При этом, учитывая клонально-селекционный тип реагирования иммунной системы, могут даже сочетаться гипозергические и гиперэргические типы. Поэтому в клинической работе требуется определить наличие и охарактеризовать тот или иной синдром, оценить степень тяжести, установить причины его возникновения и, если нужно, провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования. В дальнейшем необходима коррекция и организация динамического наблюдения.

### 3.2. Витаминная недостаточность и их клинические проявления

Учитывая, что большинство процессов иммунной недостаточности имеют определенное метаболическое обеспечение, на их течение и исход большое влияние оказывают витамины. Не вызывает сомнений, что недостаточность витаминов влечет за собой нарушения со стороны иммунной системы и усугубляет течение патологического процесса.

Витаминная недостаточность – это группа патологических состояний, обусловленных снижением обеспечения организма одного или нескольких витаминов. Возникновение этих состояний обусловлено важностью витаминов для нормального функционирования многочисленных физиологических и метаболических процессов.

В зависимости от тяжести витаминной недостаточности выделяют следующие патологические состояния: авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальная обеспеченность витаминами (обозначаемую также маргинальной или биохимической формой витаминной недостаточности).

Под авитаминозами понимают состояние практически полного истощения витаминных ресурсов организма с возникновением специфического патологического симптомокомплекса, например рахита, цинги, пеллагры, бери-бери. Клинические проявления авитаминозов врачам известны давно. Так, бери-бери была описана в древнекитайском каноне медицины 2500 лет тому назад. В античной Греции и Египте была известна клиническая картина авитаминоза А. Цинга часто возникала среди мореплавателей в 17-18 веках. В настоящее время классические авитаминозы встречаются весьма редко, в основном в условиях длительного голода, когда развивается алиментарная дистрофия, при вынужденном резком обеднении рациона питания, нерациональном питании. Также авитаминозы могут возникнуть при некоторых наследственных ферментопатиях и тяжелых заболеваниях пищеварительной системы, в сочетании с синдромом мальабсорбции.

Гиповитаминозами считают состояния резкого (но не полного) снижения запасов витаминов в организме. Они проявляются в основном мало-специфическими и нерезко выраженными клиническими симптомами, нередко общими для различных видов гиповитаминозов (как, например, снижение аппетита и работоспособности, быстрая утомляемость и т. п.), а также некоторых более специфическими микросимптомами характерными для недостаточности того или иного витамина. Гиповитаминозы более распространены в клинической практике, чем авитаминозы. Согласно данным Института питания РАМН по результатам обследования трудоспособного населения различных регионов России (Москвы, Екатеринбурга, Оренбурга, Кузбасса, Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока, Башкирии, Республики Марий Эл) выявлена недостаточная обеспеченность витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и фолиевой кислотой у 60-95% взрослого населения России, в том числе у 20-75% до степени глубокого дефицита. Недостаточная обеспеченность витамином В<sub>12</sub> выявлена у 30-65% обследованных. Характерной особенностью состояния обеспеченности населения витаминами является сочетанный недостаток (полигиповитаминоз) витаминов С, группы В и каротина не зависимо от времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

Субнормальная обеспеченность витаминами представляет собой доклиническую стадию дефицита витаминов, проявляющуюся в основном нарушениями метаболических и физиологических реакций, в которых участвует данный витамин, а также отдельными клиническими микросимптомами.

Выделяют три основные причины, приводящие к развитию витаминной недостаточности.

### **1. Недостаточность поступления витаминов:**

- Недостаточное содержание витаминов в суточном рационе.
- Разрушение витаминов при неправильной кулинарной обработке и хранении пищи.
- Действие авитаминозных факторов, содержащихся в продуктах.
- Нарушение соотношений между витаминами и другими нутриентами, а также между отдельными витаминами в рационе.
- Анорексия.
- Пищевые извращения, религиозные запреты на ряд продуктов.

Одной из основных причин гиповитаминоза на сегодняшний день остается алиментарная недостаточность витаминов. Изменения в образе жизни современного человека, переход от физического труда к интенсивному умственному, недостаточно подвижный образ жизни привели к снижению общего количества пищи, которое потребляет человек, и, естественно, уменьшению количества поступающих с ней витаминов. Кроме того, необходимо отметить, что человек употребляет в основном пищу, которая подверглась кулинарной обработке, что также приводит к уменьшению содержания витаминов в ней. По данным ряда исследователей, овощи и фрукты, выращенные в теплицах, содержат на 40% меньше витаминов по сравнению с теми, которые выросли в естественных условиях. Достаточно большую роль в высоком распространении гиповитаминозов играют различные диеты, а также запреты, налагаемые на ряд продуктов у некоторых народностей и сторонников нетрадиционного питания.

### **2. Угнетение нормальной кишечной микрофлоры, продуцирующие витамины и нарушения усвоения витаминов:**

- Заболевания желудочно-кишечного тракта.
- Длительные курсы антибактериальной терапии.
- Нарушение всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте: врожденные дефекты транспортных и ферментных механизмов всасывания; заболевания желудка, кишечника, гепатобилиарной системы; конкурентные отношения с всасыванием других витаминов и нутриентов.
- Сокращение потребления липидов, приводящее к сбоям в абсорбции витаминов А, D, Е, К.
- Утилизация поступающих с пищей витаминов кишечными паразитами и патогенной кишечной микрофлорой.
- Нарушение образования биологически активных и транспортных форм витаминов:
- Наследственные аномалии; приобретенные заболевания; действие токсических и инфекционных агентов.
- Авитаминозное действие лекарственных веществ.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, развитие гиповитаминозов, связаны с нарушениями кишечной микрофлоры, продуцирую-

шей ряд витаминов, а также в связи с нарушением процессов всасывания. К этой группе относятся пациенты, страдающие воспалительными заболеваниями желудка, кишечника, гепатобилиарной системы, а также пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте. По данным статистики, нерациональное назначение антибиотиков составляет порядка 34% от общего количества назначений. Назначение антибиотиков при ОРВИ, по данным исследований, составляют 10% всех назначений антибактериальных средств. В результате нерациональной химиотерапии большое количество пациентов страдают нарушением микрофлоры кишечника и, как следствие, недостаточным синтезом витаминов группы В.

### **3. Увеличение потребности организма в витаминах:**

- Дети, подростки.
- Беременные женщины и кормящие матери.
- Интенсивная физическая нагрузка.
- Стрессовые состояния.
- Особые климатические условия.
- Заболевания внутренних органов и желез внутренней секреции.
- Инфекционные заболевания и интоксикации.

Ряд физиологических и патофизиологических состояний организма требует повышенного количества витаминов. К этим состояниям относятся: инфекционные заболевания и интоксикации, заболевания внутренних органов и желез внутренней секреции, экстремальные климатические условия проживания, неблагоприятная экологическая обстановка, действие вредных факторов на производстве, повышенная физическая и умственная нагрузка, стресс.

## **3.3. Клиническая картина гиповитаминозов**

### **3.3.1. Гиповитаминоз А**

Наряду с универсальными причинами гиповитаминозов, недостаточности ретинола способствуют длительное пребывание на солнце в условиях жары, воздействие рентгеновского излучения, снижающего резервы витамина А в печени, параллельный прием высоких доз минеральных масел, неомидина, витамина Е, уменьшающих абсорбцию ретинола. Частичной причиной возникновения гиповитаминоза А может служить и недостаточное поступление в организм его предшественника  $\beta$ -каротина, либо жирных кислот, участвующих в превращении этого провитамина в ретинол.

Один из основных симптомов этого заболевания – «куриная слепота» (резкое ухудшение зрения в условиях пониженной освещенности). Он обусловлен тем, что ретинол участвует в синтезе родопсина (основного зри-

тельного пигмента в составе палочек сетчатки глаза), необходимого для зрительной адаптации в темноте. Ретинолу принадлежит важная роль в поддержании нормального состояния и обновлении кожи и эпителия слизистых оболочек, обеспечении нормальной дифференциации эпителиальной ткани, формировании и росте костей (стимулирует синтез коллагена), зубов (активный участник минерального обмена), сперматогенезе. Как следствие, при его недостатке возникают сухость и шелушение кожных покровов, гиперкератоз, перхоть, склонность к кожным заболеваниям, повышенная болевая чувствительность, гиперестезия зубной эмали, нарушения эрекции и эякуляции. Другими нарушениями при нехватке ретинола, связанными с его многовекторным воздействием на метаболические процессы в различных органах и тканях, являются истощение, бессонница, ослабление иммунитета.

Общепринятой классификации нарушений при гиповитаминозе А нет. Наиболее ранним клиническим проявлением является гемералопия («куриная слепота»). Характерно усиление процесса ороговения. Кожа сухая, иногда с желтоватым или сероватым оттенком. На разгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов наблюдается папулезная сыпь и мелкое шелушение, напоминающее припудривание.

Происходит уменьшение поверхности слизистых оболочек в местах перехода в кожу (губы, нос) – слизистая становится более тусклой, появляются мелкие пигментные пятнышки. Иногда отмечается ксерофтальмия с появлением на слизистой роговицы бляшек Бито (небольшие серые бляшки с пенистой структурой).

Заживление ран медленное. Развитие грануляций недостаточное.

Наблюдается предрасположенность к развитию пиодермии, стоматитов, инфекционных заболеваний.

**Верификация диагноза** проводится при биомикроскопии глаза (на слизистой конъюнктивы могут выявляться белесые и желтоватые мелкие бляшки), определении содержания в сыворотке крови витамина А или каротина (ниже 200 мкг/л). Также исследуют темновую адаптацию зрения, которая при недостаточности ретинола существенно снижается.

### 3.3.2. Гиповитаминоз В<sub>1</sub>

Специфическими факторами развития тиаминовой недостаточности может служить употребление больших количеств алкоголя и чая (снижают абсорбцию витамина). Потребность в витамине В<sub>1</sub> возрастает у пожилых людей (способность организма абсорбировать тиамин с возрастом уменьшается), пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

При дефиците тиамин происходит разрушение ацетилхолина (основного медиатора при передаче нервных импульсов) под действием кето-

кислот. В тканях и крови накапливаются недоокисленные продукты: пирувиновая кислота, молочная кислота и др. При этом нарушается деятельность различных отделов нервной системы (особенно периферической нервной системы), скелетных мышц и миокарда, а также функция желудочно-кишечного тракта. Вследствие этого возникает комплекс психоневрологических расстройств: повышенная нервная возбудимость, тревога, депрессия, нарушение когнитивных функций, онемение рук и ног, боли, ухудшение координации и др. У больных хроническим алкоголизмом отчасти вследствие недостаточности тиамина, а также пиридоксина развивается энцефалопатия. Патологическое состояние, обусловленное дефицитом этого витамина в организме и проявляющееся нарушениями преимущественно со стороны нервной системы, сердца и кишечника, в тяжелых случаях характеризуется в виде бери-бери.

В клиническом течении бери-бери различают 3 формы:

- а) паралитическую (полиневритическую),
- б) сердечную,
- в) отечную.

В клинической симптоматике на предварительном этапе характерны ухудшение аппетита, тошнота, склонность к запорам, парестезии в ногах, боль в икроножных мышцах при ходьбе, ухудшение сна, раздражительность, плаксивость, снижение физической и психической работоспособности. Иногда умеренное похудание, лабильность пульса на фоне общей психоэмоциональной лабильности. Язык суховат, живот нерезко вздут, умеренно снижена болевая и глубокая чувствительность в области стоп и голеней, нерезко ослаблены сухожильные рефлексы (больше на ногах). Дефицит тиамина часто сочетается с недостатком других витаминов группы В (рибофлавина, пиридоксина, никотиновой кислоты и др.), поэтому симптоматика может быть разнообразной.

При паралитической форме бери-бери на первом плане определяется выраженное похудание и симптомы прогрессирующего полиневрита нижних конечностей, протекающего без болевого синдрома. Характерны разнообразные парестезии, снижение вначале болевой, а затем глубокой чувствительности, ослабление сухожильных рефлексов, атактические явления, мышечная слабость, гипотрофия мышц, их парезы и параличи по периферическому типу. Эти нервно-мышечные расстройства вначале развиваются на нижних конечностях, распространяясь затем на руки и туловище. В тяжелых случаях поражаются и черепные нервы.

Для сердечной формы бери-бери характерно поражение сердца, преимущественно правого желудочка, поэтому у больных нет цианоза. Больные жалуются на одышку, сердцебиение, часто на отеки. Выявляют тахикардию, набухание шейных вен, расширение границ сердца вправо, неглубокий систолический шум у верхушки, увеличение печени, часто асцит, отеки на ногах. Нарушения гемодинамики обычно развиваются постепенно.

Для отечной формы в отличие от «сухой» характерно раннее появление отеков, опережающих симптомы полиневрита. Вначале их отмечают над лодыжками, затем они распространяются вверх на голени, бедра; позднее присоединяется асцит.

**Верификация диагноза.** Диагноз гиповитаминоза В<sub>1</sub> подтверждается уменьшением содержания тиамина в крови (в сыворотке ниже 5 мкг/л, в эритроцитах ниже 30 мкг/л), резким повышением концентрации пировиноградной кислоты в крови (выше 0,01 г/л) и моче (выше 30 мг/сут), повышением содержания в крови молочной кислоты (выше 200 мг/л). В последнее время с этой целью используют также ряд более сложных современных методов.

Дифференциальный диагноз проводят с инфекционными полиневритами, хронической интоксикацией алкоголем или свинцом. Выявить интоксикацию свинцом, кроме анамнеза, помогают характерная кайма на деснах, анемия с базофильной пунктуацией эритроцитов, выделение свинца с мочой. При инфекционных полиневритах наблюдается четкая связь с инфекцией. Идентифицировать полиневритический или полиневралгический синдром у больных хроническим алкоголизмом довольно трудно, так как он нередко связан с дефицитом питания.

### 3.3.3. Гиповитаминоз В<sub>2</sub>

Замедлению всасывания рибофлавина способствуют злоупотребление алкоголем, прием трициклических антидепрессантов, фенотиазинов, блокаторов кальциевых каналов.

Поскольку витамин В<sub>2</sub> проявляет выраженное многостороннее метаболическое действие на организм (участвует в тканевом дыхании, обмене белков, жиров и углеводов, синтезе гемоглобина и эритропоэтина), его дефицит приводит к общей слабости, головокружениям, гипотрофии, снижению аппетита. Подобно ретинолу, В<sub>2</sub> участвует в темновой адаптации зрительной системы; как следствие, его нехватка вызывает резь в глазах, притупление сумеречного зрения. Также при гиповитаминозе В<sub>2</sub> нарушается утилизация кислорода клетками кожи, из-за чего возможны трещины и ранки в уголках рта, покраснение ротовой полости и неба, воспаление языка, дерматиты, алопеция.

Для гиповитаминозов витамина В<sub>2</sub> на первом этапе характерны неспецифические нарушения общего состояния с нарушением сумеречного зрения. В последующем развивается: ангулярный хейлит (мацерация кожи в уголках рта, приводящая в дальнейшем к возникновению поверхностных трещин, иногда оставляющих после себя рубцы, при инфицировании трещин *Candida albicans* возникают заеды), глоссит (язык приобретает ярко-красный цвет, его слизистая оболочка становится сухой), поражение кожи

(шелушение, целлюлит, накопление в волосяных фолликулах секрета сальных желёз, что обуславливает себорею). В редких случаях возможны конъюнктивит и васкуляризация роговицы с развитием кератита. На поздних стадиях присоединяются нарушения нервной системы: парестезии, повышение сухожильных рефлексов, атаксия, а также гипохромная анемия. При недостаточности витамина В<sub>2</sub>, развившейся у беременных, возникают аномалии развития скелета плода.

Диагноз должен быть основан на характерных клинических признаках, биохимических исследованиях (доказательно снижение содержания рибофлавина в суточной моче ниже 100 мкг, в часовой моче – ниже 10 мкг, содержание в сыворотке крови – ниже 3 мкг/л, эритроцитах – ниже 100 мкг/л). Имеет значение снижение темновой адаптации.

Дифференциальный диагноз проводят с пеллагрой, авитаминозом А, рассеянным склерозом. В сомнительных случаях наиболее доказательные результаты исследований содержания витаминов в крови и моче.

### 3.3.4. Гиповитаминоз В<sub>6</sub>

Потребность в пиридоксине повышают некоторые заболевания (гепатит, лучевая болезнь), злоупотребление алкоголем и табаком. Фактором риска гиповитаминоза В<sub>6</sub> можно считать недостаточное поступление в организм рибофлавина, который способствует превращению в организме пиридоксина в биоактивную форму.

Пиридоксин выступает, прежде всего, регулятором синтеза нейромедиаторов ЦНС и периферической нервной системы, в связи с чем его дефицит вызывает раздражительность, заторможенность, депрессии, судороги, бессонницу, нарушения координации. Сбои в обмене аминокислот, липидов, гистамина, полиненасыщенных жирных кислот и других веществ, вызванные недостатком В<sub>6</sub>, чреваты диспептическими расстройствами, поражениями кожи.

Классификация недостаточности витамина В<sub>6</sub> не разработана.

При не резко выраженных формах гиповитаминоза В<sub>6</sub> для диагностики имеют значение те же симптомы, что и при гипорибофлавинозе: хейлоз, глоссит, себорейный дерматит (преимущественно на лице), конъюнктивит. Отмечают также ухудшение аппетита, тошноту. Верификацию диагноза проводят лабораторными методами. При гиповитаминозе В<sub>6</sub> содержание 4-пиридоксиновой кислоты в суточной моче ниже 0,5 мг, выделение хсантуреновой кислоты (после приема 10 г триптофана) превышает 50 мг. Содержание пиридоксина в цельной крови ниже 50 мкг/л или пиридоксальфосфата ниже 3,6 нг/мл. Эти четыре параметра подтверждают гиповитаминоз В<sub>6</sub>.

**Дифференциальная диагностика** та же, что и при гипорибофлавинозе. Различить эти две формы гиповитаминозов можно только по результатам лабораторных исследований.

### 3.3.5. Гиповитаминоз фолиевой кислоты (В<sub>9</sub>)

Гиповитаминоз В<sub>9</sub> часто наблюдается у больных псориазом. Истощению запасов фолата в организме способствует злоупотребление алкоголем. Кроме того, потребность в витамине В<sub>9</sub> возрастает при длительном приеме анальгетиков, антиконвульсантов, эстрогенов, пероральных контрацептивов. К снижению абсорбции фолиевой кислоты приводит прием антацидов, сульфасалазина.

Фолиевая кислота играет большую роль при беременности. Недостаточное поступление ее в организм матери грозит плоду врожденными дефектами нервных волокон, анэнцефалией и расщеплением позвоночной трубки. В силу большого влияния фолатов на процессы нормального созревания мегалобластов, образования нормобластов, стимуляцию эритропоэза, их дефицит приводит к различным нарушениям кроветворения (вплоть до макроцитарной гиперхромной анемии), иммунным нарушениям.

Угнетение нормального метаболизма нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, аминокислот, холина, гистидина и других соединений, наблюдаемое при гиповитаминозе В<sub>9</sub>, не всегда проявляется видимыми симптомами. Но при этом исследования показали, что дефицит витамина В<sub>9</sub> наблюдается у 20-100% населения, в зависимости от региона. Это один из самых часто встречающихся дефицитов витаминов. При этом даже при отсутствии каких-либо клинических проявлений повышается риск инфарктов и инсультов, снижается иммунитет. Клинически недостаточный запас фолатов является частой причиной мегалобластной анемии. При этом виде анемии не только уменьшается количество эритроцитов, но и нарушается их функция, так как большинство из них выходят из костного мозга незрелыми. Если этот дефицит не скорректировать, возникают такие симптомы как потеря аппетита, раздражительность, утомляемость, затем присоединяются рвота, диарея, выпадение волос. Могут появиться изменения кожи, болезненные язвочки во рту и в глотке. Возрастание потребности в фолиевой кислоте наблюдается при различных заболеваниях: лейкоемии, гемолитической анемии, хронических инфекциях, карциноматозе.

Особенно важно недопустить недостаточность фолиевой кислоты при беременности. Поскольку фолиевая кислота имеет важное значение в процессах деления клеток, что особенно значимо для тканей, которые активно делятся и дифференцируются (а это в первую очередь нервная ткань плода), то недостаток этого витамина, прежде всего, затрагивает именно

формирующуюся нервную систему. Так, при значительном дефиците фолиевой кислоты возможно формирование дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии (отсутствия головного мозга), мозговых грыж и т.п.; увеличивается риск задержки умственного развития ребенка. Дефицит фолиевой кислоты играет огромную роль и в ходе беременности, так как в это время происходит формирование не только органов и тканей плода, но и ткани плаценты, а также новых сосудов в матке. При недостатке фолиевой кислоты этот процесс может нарушиться, что повышает вероятность преждевременного прерывания беременности.

Дефицит фолиевой кислоты у беременных может проявиться уже на 1-4 недели беременности, в зависимости от особенностей питания и предшествующего запаса данного витамина в организме. Ранние симптомы этого состояния могут проявляться в виде утомляемости, раздражительности и потери аппетита. В этой связи особенно важно не забыть о дополнительном приеме фолиевой кислоты в период грудного вскармливания, так как молоко в любом случае содержит достаточное для развития малыша количество фолиевой кислоты, то есть при недостатке поступления витамина с пищей особенно велика вероятность появления вышеописанных симптомов, усугубления послеродовой депрессии.

В последние 10-15 лет накопилось немало убедительных данных, свидетельствующих о том, что недостаток фолиевой кислоты, нарушая обмен аминокислот, содержащих серу, ведет к накоплению в крови особого вещества – гомоцистеина, оказывающего повреждающее воздействие на стенку кровеносных сосудов, что способствует развитию атеросклероза и повышает частоту инфарктов и инсультов. Механизм описан в разделе 2.4.1.

### 3.3.6. Гиповитаминоз В<sub>12</sub>

Уменьшение абсорбции цианокобаламина и повышение потребности в нем вызывают аминокликозиды, салицилаты, противозиплептические препараты, колхицин, препараты калия. Повышена потребность в нем у пациентов с хронической диареей.

Всасывание и защита от разрушения цианокобаламина в желудочно-кишечном тракте контролируется внутренним фактором Касла (мукопротеидом, который вырабатывается специфическими клетками фундальной части желудка). Витамин В<sub>12</sub> необходим для нормального кроветворения, образования эпителиальных клеток, функционирования нервной системы (участвует в образовании миелина), процессов роста и регенерации. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия обычно развивается у лиц среднего и пожилого возраста. Отмечено учащение частоты этой болезни у людей, не употребляющих мясных и молочных продуктов. Среди групп населения, в которых не-

редко регистрируется инвазия широким лентецом (Карелия, некоторые районы Сибири и др.), обнаруживают случаи ботриоцефальной  $V_{12}$ -дефицитной анемии.

Недостаточность витамина  $V_{12}$  проявляется поражением кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем. При авитаминозах развиваются  $V_{12}$ -дефицитная анемия (пернициозная, злокачественная анемия, анемия Аддисона-Бирмера) и фуникулярный миелоз. Последний синдром редко возникает самостоятельно, обычно он сочетается с мегалобластной анемией. Гиповитаминозы могут сопровождаться легкими парестезиями в конечностях, жжением в языке (язык становится ярко красным, гладким, высокочувствительным к химическим раздражителям, отмечается атрофия слизистой оболочки желудка и ахилия), умеренной макроцитарной (гиперхромной) анемией. Развивается расстройство нервной системы (парестезии, болевые ощущения, нарушения походки).

Общепринятой классификации  $V_{12}$ -витаминной недостаточности нет. Практически обычно используют классификацию, основанную на патогенетическом и клиническом принципах. Соответственно различают экзогенные (алиментарные) и эндогенные (от нарушения всасывания или повышенного потребления) виды недостаточности цианокобаламина. Из последней группы выделяют в качестве самостоятельной нозологической формы мегалобластную анемию, а иногда и фуникулярный миелоз. Остальные разновидности эндогенной недостаточности витамина  $V_{12}$ , развивающиеся в результате разнообразных тяжелых заболеваний желудка и кишечника или больших операций на этих органах, являются симптоматическими.

Предварительный диагноз  $V_{12}$ -дефицитной анемии базируется на выявлении трех основных синдромов: мегалобластной (гиперхромной) анемии, гистамин-устойчивой ахлоргидрии желудка, фуникулярного миелоза, и полинейропатии. Характерен также глоссит. Нередко, однако, при авитаминозе  $V_{12}$  выраженных явлений фуникулярного миелоза не обнаруживают и неврологические расстройства ограничиваются лишь нерезкой полинейропатией нижних конечностей, что связано, по-видимому, с успехами заместительной терапии.

Диагностика гиповитаминоза  $V_{12}$  на основе лишь клинических критериев весьма затруднена. Его неспецифическими признаками могут быть: ухудшение аппетита, неустойчивый стул, бледность кожи и слизистых оболочек, ощущение легкого жжения в языке, покраснение его кончика, нерезкие парестезии ног. Диагностическое значение этих признаков усиливается, если имеются соответствующие анамнестические данные (алиментарные нарушения) или обнаруживается заболевание.

Диагностика развернутой стадии авитаминоза  $V_{12}$  особых трудностей не вызывает. Клиническая картина имеет определенное сходство с инфекционным эндокардитом и некоторыми формами приобретенных гемолити-

ческих анемий. Однако при этих заболеваниях не наблюдается признаков фуникулярного миелоза, а анемия бывает гипо- или нормохромной. К тому же каждая из болезней имеет свои специфические признаки (например, порок сердца при инфекционном эндокардите). В сомнительных случаях с целью дифференциальной диагностики проводят стерильную пункцию (или трепанобиопсию крыла подвздошной кости). Обнаружение в костном мозге мегалобластов и мегалоцитов окончательно верифицирует диагноз. Диагностические сомнения могут возникнуть, когда авитаминоз В<sub>12</sub> развивается у лиц пожилого возраста с гипертонической болезнью и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В этих случаях головокружения, обусловленные анемией, могут ошибочно оцениваться как гипертонические кризы, а парестезии в ногах как проявления ишемии. Врач должен помнить о возможности рассматриваемой сочетанной патологии и не пропустить признаки анемии, глоссита, изменений сухожильных рефлексов. Обязателен клинический анализ крови, что может решить диагноз.

После того как у больного клинически установлена недостаточность витамина В<sub>12</sub>, следует провести дифференциальную диагностику между экзогенной (алиментарной) недостаточностью, В<sub>12</sub>-дефицитной анемией, эндогенной симптоматической недостаточностью В<sub>12</sub>, обусловленной опухолью поражением желудка (рак или полипоз), и ботриоцефальной анемией. Очень редко встречающийся в наших условиях экзогенный вариант авитаминоза В<sub>12</sub> может диагностироваться при достоверном установлении продолжительного недостаточного поступления цианокобаламина с пищей и при исключении эндогенных нарушений всасывания витамина. При ботриоцефальной анемии практически не наблюдается признаков поражения спинного мозга; характерны симптомы гельминтозов (неприятные ощущения в животе, тошнота, зуд кожи, выраженная эозинофилия, отхождение члеников глистов, яйца глистов в кале). Для выявления или исключения опухоли желудка проводят рентгенологическое исследование его и гастроскопию. Во всех сомнительных случаях проводится стерильная пункция. У больных после травматических операций на желудке и кишечнике (гастрэктомия, субтотальная резекция желудка, резекция тонкой кишки и др.) при тяжелых заболеваниях тонкой кишки (спру, терминальный илеит) нужно внимательно выявлять клинические симптомы недостаточности витамина В<sub>12</sub>, начиная с неспецифических ранних признаков (см. выше).

Вспомогательное значение в этих случаях имеет определение концентрации витамина В<sub>12</sub> и его метаболитов в крови и моче. При дефиците цианокобаламина его содержание в суточной моче ниже 20 нг, а метилмалоновой кислоты — выше 5 мг, в сыворотке крови концентрация витамина В<sub>12</sub> ниже 100 нг/мл. Эти лабораторные исследования проводятся и при подозрении на экзогенное (алиментарное) развитие дефицита витамина В<sub>12</sub> и во всех неясных случаях.

### 3.3.7. Гиповитаминоз С

К значительному повышению потребности организма в аскорбиновой кислоте приводит курение, частое употребление спиртных напитков, прием ацетилсалициловой кислоты (снижает абсорбцию витамина С на 30%), салицилатов, лекарств хинолинового ряда, хлористого кальция, длительное применение глюкокортикостероидов.

Гиповитаминоз С приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов в организме, повышению проницаемости и ломкости сосудов, ослаблению сопротивляемости организма инфекциям. Клинически данное заболевание проявляется слабостью и раздражительностью, отечностью и кровоточивостью десен, носовыми кровотечениями, точечными кровоизлияниями на сгибах шеи и конечностей. Также отмечаются боли в конечностях (из-за нарушения синтеза коллагена и проколлагена, ослабления ингибирующего действия на простагландин), сухостью и шелушением кожи, микрогематурией. Классические проявления гиповитаминоза С в виде цинги или скорбута в настоящее время не диагностируются. Время, необходимое для развития клинических признаков недостаточности при исключении витамина С из рациона питания, колеблется от 1 до 3 месяцев. Считается, что при этом пул витамина в организме истощается со скоростью около 4% в сутки.

Начальная форма недостаточности витамина проявляется снижением умственной и физической работоспособности, снижением устойчивости к холоду, повышением частоты простудных заболеваний. Могут быть жалобы на сердцебиение, слабость и боли в ногах. Появляются сонливость, снижение аппетита, подавленность, раздражительность, общая слабость.

Объективно отмечается бледность кожных покровов с умеренным цианозом щёк, губ и слизистой рта. Наблюдается сухость и своеобразная шероховатость кожи, обусловленная выбуханием волосяных сосочков, являются участки отрубевидного шелушения. Выявляются поражения десен (рыхлость, отёчность сосочков и десневых краёв, кровоточивость). Однако вероятно первые признаки гиповитаминоза С просто не диагностируются.

При дальнейшем развитии заболевание переходит в начальную стадию цинги с появлением петехиальных кровоизлияний вокруг волосяных фолликулов на разгибательных поверхностях голеней, предплечий, ягодицах и бедрах. Появляются артралгии. Усиливаются кровоточивость десен.

Во II стадии геморрагии приобретают распространенный характер. Отмечается геморрагический выпот в суставы, плевру. Гингивит и стоматит резко выражены; у больных повышается температура. Они нуждаются в стационарном лечении. Стадия III характеризуется тяжелым общим состоянием больных, резким исхуданием, дальнейшим нарастанием кровоточивости, анемизации, возникновением долго незаживающих язв конечно-

стей, развитием инфекционных осложнений (пневмонии, туберкулез, дизентерия, сепсис одонтогенный и др.).

Важное значение для верификации диагноза особенно в I стадии заболевания имеет определение экскреции аскорбиновой кислоты с мочой. Во II и III стадиях цинги клиническая симптоматика (гингивит, стоматит, выпадение зубов, распространенные петехиальные сыпи и кровоизлияния под кожу в мышцы, суставы, остеопороз и др.) в сочетании с анамнестическими данными о неполноценном питании дает возможность установить правильный диагноз.

**Дифференциальный диагноз** проводят с геморрагическими диатезами. При цинге нет существенных изменений в системе свертывания крови. Для геморрагического васкулита не характерны массивные кровоизлияния в мышцы и суставы, а также тяжелый гингивит.

### 3.3.8. Гиповитаминоз D

Поскольку витамин D образуется в организме из эргостерина под действием ультрафиолетового облучения, одной из причин его дефицита может служить редкое пребывание на солнце. Заметим, что особенно важна «солнечная подпитка» для кормящих женщин, поскольку ультрафиолетовое облучение матери (1,5 минимальные эритемные дозы на все тело в течение 90 с) увеличивает содержание витамина D<sub>3</sub> в ее молоке в 10 раз. В течение последних лет установлено, что около 1 млрд людей на Земле имеют дефицит витамина D (40-92%) разной степени выраженности.

Основное проявление гиповитаминоза D у детей – рахит – заболевание, сопровождающееся деформацией костей черепа и грудной клетки, длинных трубчатых костей вследствие их размягчения, искривление позвоночника, задержка формирования статических и двигательных функций ребенка. Иногда наблюдается увеличение живота, обусловленное гипотонией мышечной мускулатуры. При гиповитаминозе D во время беременности повышается риск врожденного рахита у ребенка.

В клинике рахита детей раннего возраста на первый план в самом начале заболевания выступают функциональные изменения нервной системы. Дети становятся раздражительными, часто без 'видимой причины плачут, вздрагивают от звуков, сон их не глубокий и прерывистый. Появляется повышенная вазомоторная возбудимость: при легком надавливании на кожу ребенка остаются красные пятна. Отмечаются дисфункции желудочно-кишечного тракта. Усиленная потливость является одним из ранних проявлений рахита. Нарушение минерального обмена, особенно обеднение организма фосфором, неблагоприятно сказывается на обмене веществ мозговой ткани. Развивающийся ацидоз также ухудшает этот обмен. Изменение функций органов пищеварения, частый неустойчивый стул создают

предпосылки для развития других гиповитаминозов, к которым весьма чувствительна нервная ткань. Помимо биохимических сдвигов при рахите, по-видимому, развиваются и морфологические изменения в нервной системе, которые обуславливают функциональные нарушения, наблюдаемые уже в начальной стадии заболевания.

У взрослых недостаток витамина D, приводящий к нарушению усвоения кальция, также чреват размягчением костей (остеомаляция), увеличением опасности переломов. Среди других симптомов недостаточности витамина D можно назвать нарушения сна и зрения, ощущение жжения в ротовой полости.

Однако нехватка витамина D приводит не только к нарушению формирования и состояния костной и соединительной ткани. Установлено, что витамин D модулирует и контролирует функцию более 200 генов, контролирующих рост, апоптоз и ангиогенез. Дефицит этого витамина связан с развитием преэклампсии, гестационного диабета и неонатальной гипокальциемии, развитием диабета I типа, метаболического синдрома, заболеваний сердечно-сосудистой системы, повышением уровня воспалительных маркеров в крови. Поэтому имеет смысл гораздо чаще лабораторно выявлять концентрацию витамина D.

Для диагноза у взрослых основное значение имеют данные биохимических лабораторных исследований (снижение содержания неорганического фосфора в крови ниже 30 мг/л, повышение активности щелочной фосфатазы).

### 3.3.9. Гиповитаминоз Е

Снижение всасывания и повышение потребности организма в витамине Е вызывает лечебный прием минеральных масел. «Токофероловое голодание» обостряется и при поступлении в организм больших количеств железа, что приводит к усилению окислительных процессов, в которых активно задействован витамин Е.

Токоферол играет большую роль в нормальном функционировании скелетной мускулатуры, что обусловлено его участием в формировании коллагеновых и эластичных волокон межклеточного вещества. Поэтому первым и наиболее распространенным признаком его нехватки в организме служит мышечная дистрофия. Поскольку токоферол предупреждает гемолиз эритроцитов, в условиях его дефицита возможны нарушения кроветворения, клеточного дыхания, иммунитета, анемия, общая слабость. Пониженное содержание витамина Е снижает антиоксидантный потенциал организма, что может отозваться негативными функциональными изменениями со стороны миокарда. В силу заметного влияния токоферола на ре-

продуктивные функции мужчины, его недостаток таит угрозу расстройств эрекции и эякуляции.

Поскольку истощение запасов витамина Е в тканях происходит в течение длительного времени, никаких клинических симптомов недостаточности до настоящего времени не описаны. Даже экспериментальное исключение  $\alpha$ -токоферола из диеты добровольцев не приводит к развитию клинических признаков недостаточности даже через несколько месяцев. Однако необходимо отметить, что витамин Е успешно применяется при лечении прогрессирующей нейромышечной болезни у детей с нарушениями функции печени или желчного пузыря, лечения тромботических болезней, иммунных дисфункций, профилактике рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

### 3.3.10. Гиповитаминоз К

К специфическим факторам снижения филлохинона в организме относятся химиотерапия при онкологических заболеваниях, прием антиконвульсантов, салицилатов, некоторых антибиотиков и антикоагулянтов.

Основной симптом гиповитаминоза К – геморрагический синдром, возникающий вследствие нарушения синтеза протромбина, происходящего при активном участии витамина К. У новорожденных при тромбопении может иметь место желудочное кровотечение, кровотечение из носа, пупка, мочевых путей; у детей старше – внутрикожные, подкожные кровоизлияния, кишечные кровотечения. Недостаток витамина К, наряду с гиповитаминозом D, может служить предпосылкой остеопороза, так как филлохинон участвует в синтезе белка остеокальцина, на котором кристаллизуется кальций.

### 3.3.11. Гиповитаминоз никотиновой кислоты (витамина РР)

Витамин РР – никотиновая кислота и никотинамид. Эндогенные формы гиповитаминоза РР чаще развиваются на фоне заболеваний органов пищеварения, невритов, отравлений свинцом, бензолом, таллием.

Симптоматика гиповитаминоза РР чаще всего проявляется дерматитом, диареей, деменцией. Характерен ярко-красный «лакированный» язык, возможны головокружение, головные боли, боли в конечностях (никотиновая кислота расширяет мелкие сосуды и улучшает микроциркуляцию крови), диспепсия, бессонница, пониженное содержание сахара в крови, слабость мышц (нарушение синтетических процессов в организме). Никотиновая кислота (но не никотинамид) влияет также на липидный обмен, снижая содержание в крови холестерина и свободных жирных кислот.

При выраженном дефиците развивается пеллагра, в менее тяжелых случаях – гиповитаминоз РР, проявляющийся нарушениями функции нервной системы, кишечника, дистрофическими изменениями кожи.

Общепринятой классификации недостаточности витамина РР нет. Пеллагра подразделяется на легкие, средней тяжести и тяжелые формы. К легким относят формы с ограниченным дерматитом, нечастым поносом и умеренной астенией; к тяжелым – формы с кахексией, затянувшимися психозами, распространенными поражениями кожи. Между этими крайними вариантами – гиповитаминоз средней тяжести. При пеллагре в первую очередь вокруг губ, носа, на щеках, лбу, шее, на кистях и стопах появляется темно-красная эритема; в зоне эритемы возможны волдыри, которые затем лопаются; на слизистой оболочке губ наблюдаются трещины. Слизистая оболочка рта гиперемирована, на деснах возникают изъязвления. Язык ярко-красный отечный, приобретает характер «полированного». В связи с развитием глоссита и стоматита больные жалуются на боль во рту, жжение в области языка. Стул водянистый 3-5 раз в сутки и более без тенезмов и крови. Развиваются признаки астенического, делириозного синдрома. В тяжелых случаях возникают судороги, атаксия, иногда развивается слабоумие. Весной под влиянием солнечного облучения обычно наблюдается обострение болезни, особенно кожных проявлений.

Гиповитаминоз РР может протекать с умеренной, слабостью, ухудшением аппетита, небольшим похуданием в сочетании с ограниченной эритемой на лице, кистях рук и неустойчивым стулом. Для подтверждения диагноза пеллагры и особенно гиповитаминоза РР необходимо определить содержание витамина и его метаболитов в крови и моче.

**Дифференциальный диагноз** проводят с системной красной волчанкой, спру, дизентерией, арибофлавинозом. Следует учитывать сочетание при пеллагре трех основных синдромов (дерматит, диарея, поражение ЦНС).

### 3.3.12. Недостаточность карнитина

Недостаточность карнитина может быть вызвана разными причинами. Первичный дефицит связан с генетически детерминированным ауто-сомно-рецессивным дефектом карнитина, что проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек.

Вторичный дефицит карнитина встречается гораздо чаще и может быть обусловлен:

- недостаточным поступлением карнитина с пищей (при нарушениях вскармливания, диетотерапии, парентеральном питании и др.);

- ограниченной способностью к биосинтезу карнитина (у детей раннего возраста, особенно недоношенных, с малой массой тела, страдающих гипотрофией);
- нарушением всасывания карнитина в желудочно-кишечном тракте, его потерей через почечные канальцы (при рахите, целиакии, муковисцидозе, болезнях почек);
- активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами (при наследственных органических ацидемиях, болезнях транспорта и окисления жирных кислот, энцефалопатии Рейе – после приема салицилатов, у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты);
- высокой потребностью в карнитине вследствие большой значимости β-окисления жирных кислот для обеспечения необходимого уровня синтеза АТФ (при кардиомиопатии, фиброэластозе и других заболеваниях сердца);
- расстройствами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования (при митохондриальных болезнях - синдромах Кернса-Сейра, MELAS, прогрессирующей офтальмоплегии и др.).

Недостаточность карнитина выявлена и при ряде форм наследственной патологии (синдромах Ретта, Марфана, Элерса-Данло и др.), составивших группу так называемых вторичных митохондриальных заболеваний, при которых дисфункция митохондрий, по-видимому, имеет вторичный характер, сопровождаемая основной патологический процесс. При этих состояниях выявлены признаки снижения процессов клеточной биоэнергетики, на что указывают высокий уровень молочной и пировиноградной кислот в крови при высоком соотношении лактат/пируват, увеличение содержания продуктов ПОЛ в крови, снижение антиокислительной активности плазмы, низкие показатели активности ферментов энергетического обмена в лимфоцитах периферической крови, увеличение количества «рваных» красных мышечных волокон в биоптатах мышечной ткани. К клиническим эквивалентам нарушений процессов клеточного энергообмена могут быть отнесены низкая толерантность к физическим нагрузкам, мышечная гипотония и гипотрофия, снижение мышечной силы, мигренеподобная головная боль.

Причины низкого уровня карнитина в крови у детей, страдающих указанными заболеваниями, остаются неясными. Однако очевидно, что эти больные нуждаются в назначении препаратов карнитина, эффективность которых была подтверждена в серии исследований сотрудников МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Свидетельством купирования карнитиновой недостаточности при генетически детерминированных формах митохондриальной патологии у детей является прекращение приступов гипогликемии, уменьшение выраженности миопатического синдрома, повышение уровня общего карнитина

в крови и исчезновение дикарбоновой ацидурии. Данные клинические признаки сопровождаются нормализацией показателей ПОЛ, снижением содержания лактата и пирувата в крови и почечной экскреции органических кислот – метаболитов цикла Кребса, кетонových тел, производных аминокислот. При этом необходимо учитывать, что наилучшие результаты лечения достигаются при применении комплекса средств, влияющих на разные этапы энергетического обмена (активаторов переноса электронов в дыхательной цепи – коэнзим  $Q_{10}$ , янтавит, цитохром С; кофакторов энергетического обмена – тиамин, рибофлавин, никотинамид, липоевая кислота и др.; антиоксидантов – витамины Е, С, димефосфон; трансмембранных переносчиков жирных кислот – L-карнитин).

Результаты клинических и экспериментальных исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях свидетельствуют об эффективности применения карнитина. В частности, отмечено уменьшение частоты сердечных сокращений при физических нагрузках, удлинение времени нагрузки до развития стенокардии, уменьшение депрессии сегмента ST, увеличение среднего времени выполнения упражнений, уменьшение экстрасистол в покое и при нагрузке, снижение потребления сердечных препаратов (особенно нитратов). Назначение L-карнитина больным с острым инфарктом миокарда приводило к снижению аритмий и уменьшению зоны некроза, больным с кардиомиопатиями – к улучшению фракции выброса и фракции укорочения, больным с пороками сердца – к снижению дозы дигиталиса, снижению частоты сердечных сокращений, уменьшению отеков и одышки, увеличению диуреза. При использовании L-карнитина восстанавливается содержание АТФ и креатинфосфата, снижается частота аритмий, улучшается потребление кислорода митохондриями и увеличивается сократительная способность миокарда без увеличения давления в левом желудочке. Это явилось основанием для применения препаратов карнитина у больных с инфарктом миокарда и нарушениями сердечного ритма.

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях показано, что наряду с увеличением концентрации L-карнитина в плазме терапия карнитином способствует значимому увеличению качества жизни больных, что подтверждалось уменьшением симптомов утомляемости после 12 и 24 нед. Важным фактом можно считать и отсутствие даже при длительном использовании каких-либо побочных эффектов при хорошей переносимости препарата.

Известно, что у детей после перенесенных респираторных заболеваний с высокой частотой регистрируются различные астенические проявления. Дети нередко предъявляют жалобы на утомляемость, в том числе и после физической нагрузки, плаксивость, агрессивность, вспыльчивость, плохой сон, снижение аппетита, приступы сердцебиения, повышенную потливость. Доказано, что прием карнитина способствует улучшению состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Положительные из-

менения показателей ЭКГ отмечены у 53% детей. У детей с астеническим синдромом после респираторного заболевания на фоне приема карнитина наблюдается улучшение переносимости физических нагрузок (по данным стресс-теста). У детей, получавших карнитин в течение 1 мес, отмечено достоверное по сравнению с группой плацебо сокращение времени восстановления гемодинамических показателей и достоверное увеличение количества пройденных ступеней при проведении стресс-теста. Толерантность к физической нагрузке возросла у 27% детей, получавших карнитин, по сравнению с 6% в группе плацебо. У детей основной группы увеличилась толерантность к физической нагрузке и субъективная оценка переносимости теста. По данным экспертной оценки, улучшение показателей стресс-теста отмечено у 64% детей основной группы. Прием L-карнитина в течение 30 дней не сопровождался какими-либо нежелательными побочными явлениями.

В заключение данного раздела представляется таблица, в которой приводятся наиболее часто встречающиеся симптомы гиповитаминозов (табл. 19). Знание причин развития того или иного вида витаминной недостаточности – основа их профилактики и основание для увеличения дозировки соответствующих витаминов.

Клинические проявления гиповитаминозов появляются не сразу, а после более или менее длительного дефицита витаминов в организме.

Таблица 19

## Наиболее часто встречающиеся симптомы гиповитаминоза

Симптомы	Недостаточность витамина
Ангулярный стоматит, хейлоз	Рибофлавин, пиридоксин
Глоссит	Рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин, никотиновая кислота, фолиевая кислота
Бледность кожи и слизистых оболочек	Аскорбиновая кислота, цианокобаламин, никотиновая кислота, фолиевая кислота, биотин, ретинол
Сухость кожи	Аскорбиновая кислота, пиридоксин, биотин, ретинол
Себорейное шелушение кожи	Рибофлавин, пиридоксин, биотин, ретинол
Угри, фурункулы	Пиридоксин, никотиновая кислота, ретинол
Сухость, волос, выпадение, перхоть	Пиридоксин, биотин, ретинол
Диспептические расстройства, диарея, нарушения моторики кишечника	Цианокобаламин, никотиновая кислота, фолиевая кислота, ретинол
Конъюнктивит	Рибофлавин, пиридоксин, ретинол
Микроцитарная гипохромная анемия	Пиридоксин
Микроцитарная гиперхромная анемия	Цианокобаламин, фолиевая кислота
Парестезии	Тиамин, цианокобаламин
Периферические полиневриты	Тиамин, пиридоксин
Повышенная восприимчивость к инфекциям	Аскорбиновая кислота, ретинол
Астенический синдром	Аскорбиновая кислота, тиамин, рибофлавин, цианокобаламин, ретинол, токоферол
Раздражительность, беспокойство	Аскорбиновая кислота, тиамин, пиридоксин, цианокобаламин, никотиновая кислота, биотин
Бессонница	Пиридоксин, никотиновая кислота
Светобоязнь, нарушение сумеречного зрения	Ретинол, рибофлавин
Склонность к геморрагиям	Аскорбиновая кислота, токоферол
Тошнота	Тиамин, пиридоксин

### 3.4. Лабораторные методы исследования витаминов

#### 3.4.1. Определение аскорбиновой кислоты в моче по Тильмансу

**Принцип метода.** Методика основана на реакции восстановления 2,6-дихлорфенолиндофенола в кислой среде в присутствии аскорбиновой кислоты в лейкоформу. При этом аскорбиновая кислота окисляется в дигидроаскорбиновую. О завершении окислительно-восстановительного процесса свидетельствует появление розового окрашивания титруемого раствора после добавления очередной капли 2,6-дихлорфенолиндофенола.

**Реактивы:**

1. 1/15 М раствор дигидрофосфата калия ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ): 9,078 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды и доводят объем до 1 л дистиллированной водой.
2. 1/15 М раствор гидрофосфата натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ): 11,876 г кристаллогидрата  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$  растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды и доводят объем до 1 л дистиллированной водой.
3. 0,1 н. раствор серной кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ).
4. 2 М раствор соляной кислоты.
5. Насыщенный раствор оксалата аммония: 10 г сухого реактива заливают 100 мл дистиллированной воды при комнатной температуре, перемешивают до растворения.
6. 50% раствор серной кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ): концентрированную серную кислоту (относительная плотность 1,84) разводят дистиллированной водой в соотношении 1:2.
7. 0,01 н. раствор оксалата натрия ( $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ) для проверки титра 0,01 н. раствора перманганата калия ( $\text{KMnO}_4$ ). Ввиду того, что соль гигроскопична, ее необходимо поместить на несколько часов в эксикатор с концентрированной серной кислотой, бюкс или чашечку с реактивом оставляют открытой. Для приготовления 0,1 н. раствора берут не менее 2-3 навесок. Используют свежеприготовленный раствор. Навески в количестве 67 мг переносят в мерные колбы на 100 мл, растворяют в би-дистиллированной воде, доводят объем до метки, перемешивают.
8. 0,01 н. раствор перманганата калия ( $\text{KMnO}_4$ ): готовят из фиксаля или берут навеску в количестве 316 мг, которую растворяют в мерной колбе на 1 л сначала в небольшом количестве дистиллированной воды (200-300 мл), а затем доводят объем до метки и тщательно перемешивают. До проверки титра реактив необходимо выдержать 10-14 дней, поскольку в свежеприготовленном растворе титр неустойчив.
9. 0,001 н. раствор 2,6-дихлорфенолиндофенола (краска Тильманса). Готовят более концентрированный раствор краски Тильманса, так как реактив неустойчив при хранении: 0,3 г 2,6-дихлорфенолиндофенола растворяют в 500 мл горячей дистиллированной воды, энергично взбалты-

вают и оставляют на несколько часов или до следующего дня для лучшего растворения. В целях удлинения срока хранения к краске Тильманса прибавляют 120 мл 1/15 М раствора дигидрофосфата калия ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) и 180 мл 1/15 М раствора гидрофосфата натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), перемешивают и доводят объем дистиллированной водой до 1 л. Тщательно перемешивают и фильтруют. Приготовленную таким образом краску Тильманса можно хранить в течение 12-14 дней в посуде из темного стекла на холоде. В дни проведения исследований титр 2,6-дихлорфенолиндифенола обязательно уточняют по 0,01 н. раствору соли Мора.

10.0,01 н. раствор соли Мора: навеску сухой соли Мора – 392 мг – переносят в мерную колбу на 100 мл и добавляют 5 мл 0,1 н. раствора серной кислоты, растворяют и доводят объем дистиллированной водой до метки. Содержимое колбы тщательно перемешивают. Хранят в посуде из темного стекла на холоде.

#### Проверка титров реактивов:

1. 0,01 н. раствор перманганата калия ( $\text{KMnO}_4$ ): в колбу на 50 мл вносят 10 мл 0,01 н. раствора оксалата натрия и 2,5 мл 50% раствора серной кислоты, перемешивают и нагревают на водяной бане почти до кипения. Затем титруют 0,01 н. раствором перманганата калия до появления слабо-розовой окраски, не исчезающей в течение 30 сек. Коэффициент поправки для 0,01 н. раствора перманганата калия рассчитывают по формуле:

$$K = \frac{a}{V \times 0,067}, \text{ где}$$

$a$  – навеска оксалата натрия, г;

$V$  – объем 0,01 н. раствора перманганата калия, израсходованного на титрование, мл;

0,067 – количество раствора оксалата натрия ( $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ), соответствующее 1 мл 0,01 н. раствора перманганата калия ( $\text{KMnO}_4$ ), мл.

2. 0,01 н. раствор соли Мора: в колбу на 50 мл отбирают 10 мл раствора соли Мора, доливают 1,5 мл 50% раствора серной кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), перемешивают и титруют 0,01 н. раствором перманганата калия ( $\text{KMnO}_4$ ) до стойкого слабо-розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с. Поправку к титру соли Мора ( $K_1$ ) рассчитывают по формуле:

$$K_1 = \frac{V \times K}{10}, \text{ где}$$

$V$  – объем 0,01 н. раствора перманганата калия, пошедшего на титрование, мл;

10 – объем соли Мора, мл;

$K$  – коэффициент поправки для 0,01 н. раствора перманганата калия ( $\text{KMnO}_4$ ).

3. Краска Тильманса: в пробирку Хагедорна отбирают 10 мл 0,001 н. раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола, добавляют 5 мл насыщенного раствора оксалата аммония и титруют 0,01 н. раствором соли Мора до изменения синей окраски на соломенно-желтую (нерезкая перемена окраски указывает на непригодность краски Тильманса). Коэффициент поправки для краски Тильманса рассчитывают по формуле:

$$K_2 = V \times K_1, \text{ где}$$

$V$  – объем раствора соли Мора, пошедшего на титрование, мл;

$K_1$  – коэффициент поправки к титру соли Мора.

#### Ход определения.

1. В пробирку Хагедорна отбирают 5 мл мочи, приливают 10 мл дистиллированной воды, перемешивают и подкисляют мочу 2% раствором соляной кислоты.
2. Титруют 0,001 н. раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола до появления слабо-розового окрашивания, не исчезающего в течение 30 с. Титровать рекомендуется при дневном освещении, используя белый фон. Для того чтобы точнее уловить момент окончания титрования, ставят параллельные пробы для сравнения окраски.

Расчет содержания аскорбиновой кислоты в суточном объеме мочи ведут по формуле:

$$X = \frac{K_2 \times a \times 0,088 \times V}{5}, \text{ где}$$

$X$  – содержание аскорбиновой кислоты, мг;

$a$  – количество 0,001 н. раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола, пошедшего на титрование 5 мл мочи, мл;

$K_2$  – коэффициент поправки к титру краски Тильманса;

0,088 – количество аскорбиновой кислоты, восстанавливающее 1 мл краски Тильманса, мг;

$V$  – суточный объем мочи, мл;

5 – объем мочи, взятой для исследования, мл.

В норме суточная экскреция аскорбиновой кислоты у практически здоровых людей составляет 30-40 мг/сут, или 0,11-0,22 ммоль/сут.

### **3.4.2. Определение аскорбиновой кислоты в сыворотке крови по Тильмансу**

Принцип метода. Методика основана на реакции восстановления 2,6-дихлорфенолиндофенола в кислой среде в присутствии аскорбиновой кислоты в лейкоформу. При этом аскорбиновая кислота окисляется в дигидроаскорбиновую. О завершении окислительно-восстановительного процесса свидетельствует появление розового окрашивания титруемого

раствора после прибавления очередной капли 2,6-дихлорфенолиндофенола.

**Реактивы:**

Те же, что и для определения аскорбиновой кислоты в моче и дополнительно:

1. 0,0005 н. раствор краски Тильманса: готовят из 0,001 н. раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола разведением дистиллированной водой в соотношении 1:1.
2. 20% раствор трихлоруксусной кислоты (ТХУ).

**Ход определения.**

Берут 1 мл сыворотки крови и медленно приливают 2,5 мл 20% раствора ТХУ, встряхивая пробу, добавляют 2,5 мл дистиллированной воды, смешивают. Белки крови при этом осаждаются. Через 30 мин центрифугируют в течение 5 мин при 3000 об./мин. Надосадочную жидкость сливают в пробирку Хагедорна и титруют 0,0005 н. раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола до слабо-розовой окраски, не исчезающей в течение 30 с.

**Расчет** содержания аскорбиновой кислоты в сыворотке крови ведут по формуле:

$$X = \frac{K \times a \times 0,088 \times 100}{2}, \text{ где}$$

X – содержание аскорбиновой кислоты, мг/дл;

a – количество 0,0005 н. раствора 2,6-дихлорфенолиндофенола, пошедшего на титрование 1 мл сыворотки крови, мл;

K – коэффициент поправки к титру краски Тильманса;

0,088 – количество аскорбиновой кислоты, восстанавливающее 1 мл краски Тильманса, мг;

2 – разведение краски Тильманса;

100 – расчет на 100 мл сыворотки крови.

Коэффициент для перевода концентрации аскорбиновой кислоты в сыворотке крови из мг/дл в мкмоль/л – 5,678.

**В норме** содержание аскорбиновой кислоты в крови составляет 40-114 мкмоль/л, или 0,7-2,0 мг/дл; в плазме – 40-70 мкмоль/л, или 0,7-1,2 мг/дл.

### 3.4.3. Определение тиамин (витамина В<sub>1</sub>) в моче по Вангу и Харрису

**Принцип метода:** Определение тиамин основано на его окислении в тиохром красной кровяной солью в щелочной среде с последующим извлечением тиохрома изобутиловым спиртом и измерением флуоресценции.

**Реактивы:**

1. 20% раствор гидроксида натрия (NaOH).

2. 10% раствор красной кровяной соли  $[K_3Fe(CN)_6]$  квалификации х.ч. или ч.д.а. Раствор готовят непосредственно перед исследованием.
3. 96% этиловый спирт.
4. Спирт изобутиловый или изоамиловый. Все спирты, используемые в методике, должны быть очищены от флюоресцирующих примесей перегонкой или обработкой активированным углем (температура кипения изобутилового спирта 108°C, изоамилового – 123-130°C).
5. 0,1 М раствор соляной кислоты (HCl).
6. Основной стандартный раствор витамина B<sub>1</sub> с содержанием тиаминa 100 мкг/мл: 10 мг тиаминa вносят в мерную колбу на 100 мл, растворяют в 0,1 М растворе соляной кислоты и доводят объем до метки. Хранят в холодильнике в посуде из темного стекла, пригоден в течение 4-6 мес.
7. Рабочие стандартные растворы с содержанием тиаминa 1-5 мкг/мл: готовят в день проведения исследования из основного стандартного раствора соответствующим разведением 0,1 М раствором соляной кислоты. Например, для получения рабочего раствора с содержанием тиаминa 2 мкг/мл в мерную колбу на 100 мл вносят 2 мл основного стандартного раствора (абсолютное содержание тиаминa – 200 мкг) и доводят объем до метки 0,1 М раствором соляной кислоты, тщательно перемешивают. Рабочий стандартный раствор пригоден для использования в течение 4-5 дней. Хранят в холодильнике.

Определение содержания тиаминa осуществляют на флюориметре.

#### Ход определения.

В пробирки с притертыми пробками вносят по 5 мл мочи, такой же объем изобутилового или изоамилового спирта и встряхивают интенсивно в течение 2 мин. Моча при этом очищается от посторонних флюоресцирующих примесей.

После расслоения верхний спиртовой слой удаляют отсасыванием с помощью водоструйного насоса.

В две пробирки со стеклянными притертыми пробками вносят по 1 мл очищенной мочи. Одна из них будет служить контролем (К) на наличие в моче не удаленных флюоресцирующих примесей, другая опытом (О) для определения концентрации тиаминa в моче.

В пробирку с обозначением "К" вносят 1 мл 20% раствора гидроксида натрия и встряхивают.

В пробирку с обозначением "О" вносят 1 мл 20% раствора гидроксида натрия, встряхивают и немедленно по каплям при постоянном перемешивании добавляют свежеприготовленный 10% раствор красной кровяной соли до появления желтоватой окраски, не исчезающей в течение 30 с, что обусловлено окислением тиаминa в тиохром.

Параллельно с серией опытов готовят серию стандартных проб (Ст), в которые вносят по 1 мл стандартных растворов с содержанием тиаминa

1-5 мкг/мл, добавляют по 1 мл 20% раствора гидроксида натрия и по каплям до появления желтой окраски – 10% раствор красной кровяной соли.

Для того чтобы учесть наличие посторонний флюоресцирующих примесей в реактивах, необходимо поставить контрольную пробу к стандартному раствору (Кст). Для этого берут 1 мл дистиллированной воды, прибавляют 1 мл 20% раствора гидроксида натрия и 1-2 капли 10% раствора красной кровяной соли.

Во все пробирки с обозначениями “О”, “К”, “Ст” и “Кст” добавляют по 5 мл дистиллированной воды, перемешивают и приливают по 7 мл изобутилового или изоамилового спирта энергично встряхивают в течение 2 мин (одновременно проводят обработку нескольких пробирок). Ставят в темное место для расслоения.

После расслоения отсасывают по 5 мл верхнего спиртового слоя с извлеченным тиохромом в химические пробирки, в которые предварительно наливают по 1 мл этилового спирта для просветления, раствора и смешивают. Отсасывание следует начинать с контрольных пробирок используя предназначенную для этого пипетку.

Интенсивность флюоресценции измеряют на флюориметре.

Флюориметр настраивают по стандартному раствору, наиболее близкому совпадающему по показаниям с исследуемой мочой. Как правило, берут стандарт концентрацией 2 мкг/мл и 4 мкг/мл и устанавливают соответственно на 40 и 80 делений.

Измеряют флюоресценцию опытных, стандартных и контрольных проб.

**Расчет** содержания тиамин в суточном количестве мочи проводят по формуле:

$$X = \frac{C \times (O - K) \times V}{a - K_{cm}}, \text{ где}$$

$X$  – содержание тиамин в моче, мкг/сут;

$C$  – концентрация тиамин в стандартном растворе, нмоль/мл (мкг/мл);

$O$  – показание флюориметра для опытной пробы мочи;

$K$  – показание флюориметра для контрольной пробы мочи;

$a$  – показание флюориметра для стандартного раствора;

$K_{cm}$  – показание флюориметра для контрольной пробы на реактивы;

$V$  – суточный объем мочи, мл.

Коэффициент для перевода содержания тиамин в моче из мкг/сут в нмоль/сут составляет 2,965.

**В норме** суточное содержание витамина  $B_1$  в моче составляет 444-1480 нмоль (150-500 мкг); часовое натошак – 44,5-88,9 нмоль (15-30 мкг).

Содержание свободного тиамин в плазме крови – 30-45 нмоль/л (1-1,5 мкг/дл).

### 3.4.3. Определение рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>) в крови по Берчугу, Бессею и Лоури

**Принцип метода.** Методика основана на экстракции с помощью ТХУ различных форм рибофлавина из крови с последующим кислотным гидролизом флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флюориметрическим определением содержания общего рибофлавина.

#### **Реактивы.**

1. 10% ТХУ.
2. 4 М раствор гидрофосфата калия (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>).
3. 5% раствор гидрокарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>).
4. 10% раствор дитионата натрия (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) в 5% растворе гидрокарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>). Готовят непосредственно перед употреблением.
5. Стандартный раствор рибофлавина: 2 мг рибофлавина растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды в мерной колбе на 100 мл, доводят объем до метки дистиллированной водой. 1 мл раствора содержит 20 мкг витамина В<sub>2</sub>.

#### **Ход определения.**

1 мл оксалатной крови сразу после взятия помещают в центрифужную пробирку, куда прибавляют 9 мл 10% раствора ТХУ, хорошо перемешивают и оставляют на 1 ч в темноте, после чего пробу центрифугируют.

Отбирают прозрачную надосадочную жидкость и помещают в термостат при 37-38°С на 20 ч (или оставляют при комнатной температуре на 2 суток) для гидролиза ФАД.

Затем отбирают 4 мл, переносят в чистую пробирку, проводят нейтрализацию, добавляя к 4 мл гидролизата 1 мл 4 М раствора гидрофосфата калия, и оставляют на 1-2 ч в темноте.

Измеряют флюоресценцию нейтрализованного раствора с использованием первичных и вторичных светофильтров для витамина В<sub>2</sub> – первое измерение.

Затем к пробе прибавляют 0,1 мл рабочего стандартного раствора и повторно измеряют флюоресценцию, после чего гасят флюоресценцию добавлением 0,5 мл 10% раствора гидросульфита натрия.

Вновь измеряют флюоресценцию пробы.

**Расчет** ведут по формуле:

$$X = \frac{20 \times (P1 - P3)}{(P2 - P1) \times 5} \times 100, \text{ где}$$

X – содержание рибофлавина, мкг/дл;

20 – содержание рибофлавина в стандартном растворе с учетом разведения, мкг/мл;

P1, P2, P3 – последовательные показания измерений флюоресценции пробы;

100 – пересчет на 100 мл;

5 – объем испытуемого раствора, мл.

Коэффициент для перевода содержания рибофлавина из мкг/дл в нмоль/л – 0,033.

**В норме** содержание рибофлавина в цельной крови составляет 328 нмоль/л (12 мкг/дл).

### 3.4.4. Определение рибофлавина (витамина В<sub>2</sub>) в моче по Е.М. Масленниковой и Л.Г. Гвоздовой

**Принцип метода.** Методика основана на способности раствора рибофлавина давать в ультрафиолетовых лучах яркую желто-зеленую флюоресценцию, интенсивность которой прямо пропорциональна концентрации рибофлавина.

#### **Реактивы.**

1. 30% раствор гидроксида натрия (NaOH).
2. 1% раствор гидроксида натрия (NaOH).
3. 20% раствор серной кислоты (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).
4. 1% раствор серной кислоты (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).
5. Уксусная кислота ледяная (CH<sub>3</sub>COOH).
6. 4% раствор перманганата калия (KMnO<sub>4</sub>).
7. Пергидроль.
8. Бромтимоловый синий.
9. Основной стандартный раствор витамина В<sub>2</sub> с содержанием рибофлавина 100 мкг/мл: 10 мг рибофлавина вносят в мерную колбу на 100 мл, приливают 50-60 мл дистиллированной воды. Растворяют при нагревании, доводят объем до метки дистиллированной водой и тщательно перемешивают. Хранят в холодильнике в посуде из темного стекла. Раствор устойчив в течение 2-3 мес.
10. Рабочие стандартные растворы с концентрацией рибофлавина 1, 2, 3, 4 мкг в 1 мл. Готовят перед проведением исследования разведением основного стандартного раствора: 1, 2, 3, 4 мл основного стандартного раствора (абсолютное содержание рибофлавина – 100, 200, 300, 400 мкг соответственно) доводят в мерных колбах до объема 100 мл дистиллированной водой. Хранят в холодильнике. Рабочие стандартные растворы пригодны для работы в течение 4-5 дней.

#### **Ход определения.**

Работу рекомендуется проводить при неярком освещении. Для анализа необходимо брать прозрачную мочу. В случае наличия мутности мочу фильтруют.

Подготавливают мочу для контрольного опыта. В коническую колбу на 100 мл или 50 мл вносят 3 мл мочи, добавляют 1 мл 30% раствора гидроксида натрия и 5 мл дистиллированной воды. Ставят на песочную баню

или электрическую плитку с закрытым нагревательным элементом и упаривают пробу до объема 3-4 мл. Витамин В<sub>2</sub> при кипячении в щелочной среде разрушается. Пробы охлаждают, затем нейтрализуют 20% раствором серной кислоты. В конце нейтрализации применяют 1% раствор серной кислоты. Окончание нейтрализации устанавливают по индикатору бромтимоловому синему капельным методом или по универсальной индикаторной бумаге. После нейтрализации жидкость переносят в мерный цилиндр на 10 мл. Объем мочи доводят дистиллированной водой до удвоенного объема (если мочи было взято 3 мл, то доводят дистиллированной водой до 6 мл) и после фильтрования (если раствор мутный) в пробирки для контрольного опыта ("К") отмеряют по 2 мл разведенной мочи, что будет соответствовать 1 мл не разведенной мочи.

В пробирки для определения витамина В<sub>2</sub> ("О") вносят по 1 мл разведенной мочи из суммарного суточного количества.

Готовят серию рабочих стандартных растворов с содержанием рибофлавина 1, 2, 3, 4 мкг в 1 мл. В пробирки ("Ст") вносят по 1 мл каждого раствора стандарта, обрабатывают как опытные пробы. Готовят контроль к стандарту ("Кст") вносят 1 мл дистиллированной воды и обрабатывают как стандарт.

Во все пробирки ("О", "К", "Ст", "Кст") добавляют дистиллированную воду до объема 6 мл, встряхивают.

В каждую пробирку ("О", "К", "Ст", "Кст") добавляют по 0,5 мл ледяной уксусной кислоты, смешивают и приливают по 1,5 мл 4% раствора перманганата калия (KMnO<sub>4</sub>), тщательно перемешивают содержимое. При этом окисляются посторонние флюоресцирующие вещества. Одновременно ведут обработку не более 4-5 проб, так как перманганат калия является сильным окислителем и может вызвать разрушение рибофлавина.

Затем добавляют пергидроль по каплям до просветления проб, интенсивно встряхивая после прибавления каждой капли (обычно достаточно 2-3 кап.).

Пробирки оставляют стоять 10-15 мин до прекращения выделения пузырьков газа.

Интенсивность флюоресценции измеряют на флюориметре.

**Расчет** содержания рибофлавина в суточном количестве мочи проводят по формуле:

$$X = \frac{C \times (O - K) \times V}{a - K_{ст}}, \text{ где}$$

X – содержание рибофлавина в суточной моче, мкг;

C – концентрация рибофлавина в стандартном растворе, мкг/мл;

O – показание флюориметра для опытной пробы мочи;

K – показание флюориметра для контрольной пробы мочи;

a – показание флюориметра для стандартного раствора;

K<sub>ст</sub> – показание флюориметра для контрольной пробы к стандарту;

$V$  – суточный объем мочи, мл.

Коэффициент для перевода содержания рибофлавина из мкг/сут в мкмоль/сут – 0,00266.

**В норме** суточное содержание витамина  $B_2$  в моче составляет 0,79-2,66 мкмоль (300-1000 мкг); часовое натощак – 0,04-0,08 мкмоль (15-30 мкг).

### 3.4.5. Определение N-метилникотинамида в моче по Хуффу и Перлвейгу

**Принцип метода.** N-метилникотинамид в щелочной среде конденсируется с ацетоном, образуя вещество с ярко-зеленой флюоресценцией, переходящее под действием кислоты в устойчивое соединение с синей флюоресценцией.

#### **Реактивы.**

1. М раствор гидроксида натрия (NaOH), свободного от карбонатов: готовят соответствующим разведением из более концентрированного 12 М раствора. Емкости с раствором закрывают пробками с поглотительными трубками, заполненными натронной известью.
2. М раствор соляной кислоты: концентрированную кислоту с относительной плотностью 1,26 разводят дистиллированной водой в соотношении 1:1.
3. Ацетон: для очистки от флюоресцирующих примесей подвергают перегонке или обрабатывают активированным древесным углем.
4. 20% раствор дигидрофосфата калия ( $KH_2PO_4$ ). Готовят в день исследования.
5. Основной стандартный раствор N-метилникотинамида: 10 мг N-метилникотинамида вносят в мерную колбу на 100 мл, растворяют в 40-50 мл 0,1 М раствора соляной кислоты, доводят объем до метки. Хранят в холодильнике в посуде из темного стекла. Стандартный раствор пригоден в течение 4-6 мес.
6. Рабочие стандартные растворы с содержанием 2 и 4 мкг в 1 мл: готовят разведением соответственно 2 и 4 мл основного стандартного раствора в мерных колбах на 100 мл М раствором соляной кислоты.

#### **Ход определения.**

Мочу разводят в 10 раз: к 1 мл мочи прибавляют 9 мл дистиллированной воды.

В две химические пробирки (лучше градуированные на 10 мл) отбирают по 1 мл разведенной мочи.

В одну из пробирок добавляют 0,5 мл ацетона (опыт – “О”), в другую – 0,5 мл дистиллированной воды (контроль на посторонние флюоресцирующие вещества – “К”). Пробирки встряхивают.

В обе пробирки (“О” и “К”) быстро добавляют по 0,2 мл 6 М раствора гидроксида натрия, стараясь внести его непосредственно в содержимое пробирки, перемешивают и оставляют стоять 5 мин.

Затем прибавляют по 0,3 мл 6 М раствора соляной кислоты, перемешивают и помещают обе пробирки в кипящую водяную баню на 2 мин.

Охлаждают, добавляют в обе пробирки по 1 мл свежеприготовленного 20% раствора дигидрофосфата калия и 7 мл дистиллированной воды (до объема 10 мл), встряхивают после добавления каждого реактива.

Одновременно с пробами мочи обрабатывают стандартные растворы (“Ст”) и контроль на реактивы (“Кст”). Для этого отмеривают в пробирки по 1 мл рабочего стандартного раствора, содержащего соответственно 2 и 4 мкг в 1 мл. В контрольную пробирку вносят 1,0 мл дистиллированной воды. Во все пробирки наливают по 0,5 мл ацетона, встряхивают, затем прибавляют струей, направленной точно в содержимое пробирки, по 0,2 мл 6 М раствора гидроксида натрия. Дальше обработку ведут так же, как и опытных проб.

Флюоресценцию измеряют на флюориметре с первичным и вторичными фильтрами для фолиевой кислоты.

**Расчет** содержания N-метилникотинамида в суточном объеме мочи проводят по формуле:

$$X = \frac{C_{ст} \times (O - K) \times V}{a \times 1000}, \text{ где}$$

X – содержание N-метилникотинамида в суточной моче, мг;

C<sub>ст</sub> – концентрация N-метилникотинамида в стандартном растворе, мкг/мл;

O – показание флюориметра для опытной пробы;

K – показание флюориметра для контрольной пробы;

a – показание флюориметра для стандартной пробы (за вычетом контроля на реактивы);

1000 – коэффициент пересчета в миллиграммы;

V – суточный объем мочи, мл.

Коэффициент для перевода содержания N-метилникотинамида в моче из мг/сут в мкмоль/сут – 7,29.

**В норме** за сутки выделяется 51,3-87,5 мкмоль (7-12 мг); за час натощак – 2,9-3,6 мкмоль (0,4-0,5 мг).

#### 3.4.6. Определение 4-пиридоксильной кислоты в моче по Хуффу и Перлицвейгу

**Принцип метода.** Методика определения 4-пиридоксильной кислоты основана на ее превращении в результате гидролиза в лактонную фор-

му, максимум флюоресценции которой проявляется в щелочной среде при рН 9,0-10,0.

#### Реактивы.

1. Синтетический лактон 4-пиридоксиловой кислоты.
2. 0,6 М раствор соляной кислоты: концентрированную кислоту с относительной плотностью 1,26 разводят дистиллированной водой в соотношении 1:10.
3. 0,1 М раствор соляной кислоты.
4. Тетраборат натрия (бура кристаллическая,  $\text{Na}_4\text{B}_4\text{O}_7 \times 10 \text{H}_2\text{O}$ ), х.ч.
5. Индикатор универсальный.
6. Приготовление основного стандартного раствора: 4 мг кристаллического лактона 4-пиридоксиловой кислоты вносят в мерную колбу на 100 мл и растворяют в небольшом объеме 0,1 М раствора соляной кислоты, доводят объем до метки 0,1 М раствором соляной кислоты. В 1 мл основного стандартного раствора содержится 40 мкг лактона 4-пиридоксиловой кислоты. Раствор хранят в холодильнике в запарафинированной посуде из темного стекла, пригоден для работы в течение 5-6 мес.
7. Рабочий стандартный раствор готовят из основного: в мерную колбу на 100 мл микропипеткой отмеривают 0,2 мл основного стандартного раствора, туда же приливают в небольшом количестве (приблизительно 10 мл) 0,1 М раствор соляной кислоты, объем доводят дистиллированной водой до метки. В 1 мл рабочего стандартного раствора содержится 0,008 мг лактона 4-пиридоксиловой кислоты. Рабочий стандартный раствор готовят в день выполнения исследования, при хранении в холодильнике пригоден в течение 4-5 дней.
8. Готовят стандарты с содержанием 0,04 и 0,08 мкг лактона, для чего берут соответственно 5 и 10 мл рабочего стандартного раствора, вливают в две фарфоровые чашечки. В первую, куда добавлено 5 мл рабочего стандартного раствора, приливают 5 мл дистиллированной воды (доводят объем до 10 мл). Применяя кристаллическую буру, которую добавляют небольшими порциями и растирают в чашечках стеклянной палочкой, производят нейтрализацию, проверяя рН по универсальному индикатору, доводят рН до 9-10, о чем свидетельствует изменение окраски индикатора до сине-зеленого оттенка. Контролем к стандарту служит дистиллированная вода, к 1 мл которой добавляют 9 мл 0,6 М раствора соляной кислоты. Приготовленной шкалой можно пользоваться в течение недели, сохраняя стандартный раствор в холодильнике в закупоренной пробирке.

#### Ход определения.

В химическую пробирку вносят 1 мл мочи, добавляют 9 мл 0,6 М раствора соляной кислоты (опыт), перемешивают и отбирают 1 мл разведенной мочи в другую пробирку (контроль).

Опытную пробирку ставят в кипящую водяную баню на 15 мин для гидролиза, в результате которого образуется лактон 4-пиридоксильной кислоты.

Вынимают из бани, охлаждают и отбирают 1 мл в чистую сухую пробирку (опыт).

В обе пробирки (опыт и контроль) добавляют по 9 мл дистиллированной воды, перемешивают.

Отбирают по 1 мл разведенной мочи (из опытной и контрольной проб) и переносят в фарфоровые чашечки, доводят объем до 10 мл дистиллированной водой.

В фарфоровые чашечки глазной палочкой добавляют кристаллическую буру (1-2 порции), растирают стеклянной палочкой до полного растворения.

С помощью универсального индикатора, капли которого наносят на фарфоровую пластинку, проверяют pH исследуемых проб мочи. После нейтрализации и подщелачивания мочи до необходимого значения pH (pH 9-10) окраска индикатора изменяется до сине-зеленого оттенка.

Содержимое чашечек (как исследуемых проб, так и стандарта) сливают в чистые химические пробирки таким образом, чтобы в пробирки не попали оставшиеся кристаллики буры.

По стандартному раствору калибруют прибор так, чтобы показания гальванометра равнялись 20 или 40 делениям. Затем сравнивают флюоресценцию опытной и контрольной проб со стандартным раствором.

**Расчет** количества выделенной с мочой 4-пиридоксильной кислоты производят по формуле:

$$X = \frac{0,08 \times (O - K) \times V \times 1,109}{0,01 \times 40 - K_{см}}, \text{ где}$$

$X$  – количество выделенной за сутки 4-пиридоксильной кислоты, мг;

$V$  – суточный объем мочи, мл;

$O$  – показание флюориметра для опытной пробы;

$K$  – показание флюориметра для контрольной пробы;

0,08 – концентрация лактона в стандарте, мкг/мл;

0,01 – объем мочи, взятой для исследования, мл;

40 – установленное показание для стандарта на шкале флюориметра;

$K_{см}$  – показание флюориметра для контроля к стандарту;

1,109 – коэффициент пересчета лактона 4-пиридоксильной кислоты в 4-пиридоксильную кислоту.

Коэффициент для перевода содержания 4-пиридоксильной кислоты в моче из мг/сут в мкмоль/сут – 5,91.

**Норма** экскреции 4-пиридоксильной кислоты за сутки: 4,73-14,8 мкмоль (0,8-2,5 мг); часовая натошак: 0,29-0,35 мкмоль (50-60 мкг).

### 3.4.7. Определение ретинола (витамина А) и каротиноидов в сыворотке крови по Бессей в модификации Л. А. Анисимовой

**Принцип метода:** Определение витамина А и каротиноидов основано на их гидролизе в щелочном спиртовом растворе с последующей экстракцией смесью органических растворителей.

#### **Реактивы.**

1. 1 М раствор гидроксида калия (КОН).
2. 96% этиловый спирт.
3. 1 М раствор гидроксида калия (КОН) в 96% этиловом спирте: 1 объем 1 М раствора КОН смешивают с 10 объемами 96% этилового спирта. Реактив готовят в день проведения исследования. Если при смешивании появляется окрашивание, спирт перед использованием следует очистить перегонкой.
4. Ксилол, х.ч.
5. Октан, х.ч.
6. Ксилол-октановая смесь: готовят путем смешивания равных объемов ксилола и октана.

Исследования проводят на спектрофотометре.

#### **Ход определения.**

Взятую из пальца кровь (около 1 мл) вносят в центрифужную пробирку и ставят на 20-30 мин в стеклянный стаканчик с теплой водой (температура 40-45° С). Для отделения сыворотки ступок крови осторожно обводят тонкой стеклянной палочкой по краю у стенок пробирки и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Отбирают 0,12 мл сыворотки и переносят в агглютинационную пробирку, куда затем добавляют 0,12 мл 1 М спиртового раствора гидроксида калия. Содержимое тщательно встряхивают.

Пробирки с пробами ставят в водяную баню на 20 мин при температуре 60° С для проведения гидролиза.

Пробы охлаждают и к ним приливают по 0,12 мл ксилол-октановой смеси, интенсивно встряхивают в течение 10—15 с. Вновь охлаждают и центрифугируют.

Осторожно извлекают пастеровской пипеткой с резиновым баллончиком верхний слой, содержащий витамин А и каротиноиды, и переносят в микрокюветы.

Пробы спектрофотометрируют при длине волны 328 нм – для определения витамина А, и при длине волны 460 нм – для определения каротиноидов.

После спектрофотометрии исследуемые пробы подвергают ультрафиолетовому облучению для разрушения витамина А. Для этих целей на расстоянии 15-20 см от микрокювет устанавливают кварцевую (бактери-

цидную) лампу таким образом, чтобы облучению подвергалась часть кюветы, заполненной жидкостью; время облучения 45-60 мин.

Пробы повторно спектрофотометрируют при длине волны 328 нм. Содержание витамина А определяют по разности величин экстинкций (оптической плотности) с учетом коэффициента (фактора) 637, вычисленного Bessey для витамина А.

**Расчет** проводят по формуле:

$$X = 637 \times (E_{328(1)} - E_{328(2)}),$$

где X – содержание витамина А, мкг/дл; 637 – коэффициент, вычисленный Bessey для определения витамина А;  $E_{328(1)}$  – оптическая плотность раствора до облучения;  $E_{328(2)}$  – оптическая плотность раствора после облучения.

Коэффициент для перевода концентрации витамина А из мкг/дл в мкмоль/л – 0,035.

Содержание каротиноидов рассчитывают по формуле:

$$X = 480 - E_{480},$$

где X – содержание каротиноидов, мкг/дл; 480 – коэффициент, вычисленный Bessey для определения каротиноидов;  $E_{480}$  – оптическая плотность исследуемого раствора.

**Примечание.** Согласно данным Bessey, при проведении исследований можно брать больший или меньший объем сыворотки, однако соотношение его с объемом спиртового раствора должно быть постоянным при любом изменении объема (количества) ксилол-октановой смеси.

**Норма** в содержании витамина А в сыворотке крови составляет: у новорожденных и грудных детей – 160-270 мкг/л; у взрослых – 1,05-2,45 мкмоль/л (300-700 мкг/л). Содержание каротиноидов в сыворотке крови взрослых – 800-2300 мкг/л.

### 3.4.8. Определение токоферола (витамина Е) в крови в модификации Фридемана

**Принцип метода:** Содержание токоферола в крови оценивают по степени гемолиза эритроцитов в кислой среде, интенсивность которого пропорциональна недостаточности витамина Е.

#### **Реактивы.**

1. 1 М раствор соляной кислоты (НС1).
2. Фосфатный буфер, рН 7,4: 14,2 г безводного гидрофосфата натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) или 17,8 г кристаллогидрата натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) переносят в мерную колбу на 1 л, растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды, добавляют 20 мл 1 М раствора соляной кислоты и доводят дистиллированной водой до метки. Тщательно перемешивают.
3. Физиологический раствор (0,9 % раствор NaCl).

4. Рабочий реактив: готовят в день исследования из равных объемов фосфатного буфера с рН 7,4 и физиологического раствора.
5. 0,1% раствор диалуровой (5-гидроксикарбонической) кислоты ( $C_4H_4O_4N_2$ ): 10 мг диалуровой кислоты растворяют в небольшом количестве рабочего реактива и доводят объем до 100 мл.

Исследования проводят на спектрофотометре.

**Ход определения.**

1. В центрифужную пробирку наливают 5 мл рабочего реактива и вносят туда 20-30 мкл (0,02-0,03 мл) цельной крови, осторожно перемешивают содержимое.
2. Центрифугируют пробу при 2000 об/мин в течение 10 мин.
3. Верхний слой центрифугата сливают.
4. Готовят взвесь эритроцитов, добавляя к осадку 5 мл рабочего реактива, перемешивают, избегая резкого встряхивания пробы.
5. В 3 чистые центрифужные пробирки наливают по 1 мл взвеси эритроцитов (номера проб 1, 2, 3), при этом желательно обрабатывать параллельные пробы.
6. В пробы № 1 и № 2 приливают по 1 мл диалуровой кислоты, в пробу № 3 – 1 мл смешанного реактива. Пробирки закрывают стеклянными пробками и ставят в термостат при 37<sup>0</sup> С на 60 мин.
7. Пробы вынимают из термостата и оставляют стоять при комнатной температуре в течение 60 мин.
8. К пробам № 1 и № 2 приливают по 5 мл рабочего реактива, к пробе № 3 – 5 мл дистиллированной воды. Пробы осторожно перемешивают плавным покачиванием.
9. Центрифугируют 10 мин при 2000 об/мин.
10. Надосадочную жидкость переносят в спектрофотометрические кюветы.
11. Фотометрируют на спектрофотометре при длине волны 415 нм, установив прибор на 100% пропускание (Т), в качестве контроля используют рабочий реактив.
12. Показания пропускания переводят в величины оптической плотности.

**Расчет** проводят по формуле:

$$X = \frac{E_1 - E_3}{E_2 - E_3} \times 100\%; \text{ где}$$

X – процент гемолиза эритроцитов, %;

E<sub>1</sub> – оптическая плотность пробы 1;

E<sub>2</sub> – оптическая плотность пробы 2;

E<sub>3</sub> – оптическая плотность пробы 3.

**Норма:** при нормальной обеспеченности организма токоферолом процент гемолиза эритроцитов колеблется в пределах 5-10 % и менее (содержание токоферола более 960 мкг/дл).

### 3.4.9. Определение кобаламина (витамина В<sub>12</sub>) в крови

**Принцип метода:** Методика основана на способности специальных штаммов бактерий развиваться только в присутствии витамина В<sub>12</sub> и изменять pH культуральной среды. Определение витамина В<sub>12</sub> производят методом сравнения исследуемой жидкости с серией стандартных разведений витамина В<sub>12</sub> различных концентраций.

#### **Реактивы.**

1. Культура-мутант кишечной палочки *E.coli* 113-3. Взвесь суточной культуры кишечной палочки разводят в физиологическом растворе до достижения количества 50 млн/мл.
2. Твердая синтетическая среда для культуры кишечной палочки: казиновый кислотный или ферментативный гидролизат (в пересчете на сухое вещество) – 0,6 г; гидрофосфат калия (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) – 20 мг; сульфат железа – 0,5 мг; сульфат магния – 20 мг; аспарагин – 20 мг; глицерин – 200 мг; агар-агар – 1,5 г; витамин В<sub>12</sub> – 10 мг. Все компоненты вносят в мерную колбу на 100 мл, растворяют в дистиллированной воде и доводят объем до метки. Среду стерилизуют в течение 15 мин при атмосферном давлении.
3. Пептоново-солевой агар: 20 г пептона, 5 г хлорида натрия, 20 г агара растворяют в дистиллированной воде в мерной колбе на 1 л и доводят объем до метки, устанавливают pH 7,0.
4. Физиологический раствор (0,9 % раствор хлорида натрия).
5. Питательная среда: хлорид аммония – 4,0 г; гидрофосфат калия (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) – 0,8 г; хлорид натрия (NaCl) – 6,0 г, цитрат натрия – 6,0 г; лактоза – 6,0 г. Все компоненты переносят в мерную колбу на 1 л и доводят до метки дистиллированной водой.
6. Ацетатный буфер, pH 4,5: в мерную колбу на 1 л наливают 300–400 мл дистиллированной воды, вносят 26,8 г ацетата натрия, приливают 14,25 мл ледяной уксусной кислоты и доводят объем дистиллированной водой до метки.
7. 2% раствор гидроксида натрия (NaOH).
8. 0,2 М раствор гидроксида натрия (NaOH).
9. 2,5% раствор нитрита натрия (NaNO<sub>2</sub>).
10. 2,5% спиртовой раствор индикатора бромтимолового синего, pH 7,0.
11. Стандартный раствор витамина В<sub>12</sub>.

**Специальное оборудование:** автоклав, термостат, пробирки Кана.

#### **Ход определения.**

1. Накануне опыта производят пересев культуры на пептоново-солевой агар.
2. Для разрушения белково-витаминного комплекса с выделением витамина В<sub>12</sub> 2 мл сыворотки крови наливают в химическую пробирку, куда добавляют 2 мл ацетатного буфера, 1,9 мл дистиллированной воды и 0,1

- мл 2,5% раствора нитрита натрия (рН 4,5). После перемешивания проводят автоклавирувание в течение 20 мин при 0,5 атм. Пробу охлаждают и центрифугируют. Прозрачный центрифугат переносят в чистую пробирку, отбирают 1 мл (контроль), рН оставшегося объема центрифугата доводят до 6,8-7,0, используя 2% раствор гидроксида натрия (NaOH).
- 1 мл контрольной пробы смешивают с равным объемом 0,2 М раствора гидроксида натрия (NaOH) и кипятят на бане с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения рН раствора доводят до 6,8-7,0.
  - Готовят три ряда стерильных пробирок Кана по 10-12 шт. в каждом. В пробирки наливают по 0,5 мл пигательной смеси. В первую пробирку каждого ряда наливают по 0,5 мл соответственно опыта, стандарта и контроля. Тщательно перемешивают и отбирают по 0,5 мл жидкости из первых пробирок и переносят во вторые, затем в третьи и т.д., перемешивая после добавления каждой порции. Во все пробирки добавляют по 1 капле культуры, что соответствует приблизительно 2,5 млн микробных тел. Все пробирки термостатируют при температуре 37° С в течение 24 часов.
  - Через сутки в каждую пробирку добавляют по 1 капле индикатора бромтимолового синего. При отсутствии витамина В<sub>12</sub> в среде сохраняется зеленая окраска. В пробирках, где присутствует витамин В<sub>12</sub>, происходит развитие кишечной палочки и зеленый цвет изменяется на желтый. Зная чувствительность культуры (по стандартному ряду) и степень разведения исследуемой жидкости, по последней пробирке, в которой изменилась окраска среды, можно вычислить содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови.

**Расчет** содержания витамина В<sub>12</sub> проводят по формуле:

$$X = a \times N \times P, \text{ где}$$

X – содержание витамина В<sub>12</sub> в исследуемой сыворотке крови, нг/мл;

a – минимальная концентрация витамина, нг/мл;

N – номер пробирки, соответствующий пробе, в которой еще наблюдается рост культуры;

P – разведение исследуемой пробы, которое находят по шкале (см. табл. 20).

Таблица 20

**Шкала для расчета содержания витамина В<sub>12</sub>**

Содержание витамина В <sub>12</sub> в стандартном ряду, нг/мл	Пробирки в ряду									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
50	25	12,5	6,25	3,125	1,563	Роста нет				
Разведение исследуемой жидкости	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024

**Например:** Рост кишечной палочки в стандартном ряду наблюдается при минимальной концентрации 3,125 нг/мл, а в опытном ряду – в 5-й пробирке. Следовательно, с учетом 3-кратного разведения сыворотки при ее обработке концентрация витамина В<sub>12</sub> будет равна 300 нг/мл (3,125×32×3).

**Норма.** У здоровых людей содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови колеблется в пределах 0,074-0,52 нмоль/л (100-700 нг/мл).

## Глава 4

### ВИТАМИНЫ В СИСТЕМЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Проблема восстановления функционального состояния иммунной системы при лечении больных различной патологией не требует обоснования. Современные достижения иммунологии и других смежных специальностей, а также разработка новых иммуностропных препаратов позволяют врачу оказать реальную и долговременную помощь больному с иммунными нарушениями. Однако назначение только иммуноактивных средств не всегда приводит к положительным результатам. Связано это прежде всего с тем, что стандартное лечение проводится без учета всех патогенетических факторов развития болезни. Поэтому при лечении больных с вторичными иммунными нарушениями помимо исключения этиологических факторов, если они выявлены, необходимо проводить комплексную терапию и решать следующие задачи:

1. Устранение патогенного агента.
2. Проведение иммуноактивной терапии, в том числе в особо тяжелых случаях необходимо рассматривать вопрос о клеточно-тканевой терапии.
3. Проведение дезинтоксикационной терапии и устранения нарушений микроциркуляции.
4. Применение средств, влияющие на метаболизм клеток.

Таким образом, метаболическая терапия является одним из важнейших направлений в лечении заболеваний и, особенно, при реабилитации больного.

С учетом иммунометаболических нарушений описанных выше, важнейшими препаратами в коррекции метаболических нарушений клеток иммунной системы принадлежит витаминам.

Учитывая, что основные метаболические процессы в клетки можно охарактеризовать тремя основными направлениями, витамины, действующие на то или иное звено метаболизма клеток, также можно условно сгруппировать с учетом этих положений, а именно (табл. 21):

Таблица 21

## Влияние витаминов на основные метаболические процессы

Витамины	Энергетическое звено	Пластическое звено	Процессы утилизации
Витамин А (ретинол)	-	+	+/-
Витамин Д	-	+	+/-
Витамин Е	+/-	-	+
Витамин К	+	+	-
Витамин В <sub>1</sub> (тиамин)	+	+/-	-
Витамин В <sub>2</sub>	+	+/-	+/-
Витамин В <sub>3</sub> (пантотеновая кислота)	+	+	+
Витамин В <sub>5</sub> (РР)	+	+	+/-
Витамин В <sub>6</sub>	+/-	+	+
Витамин В <sub>9</sub>	-	+	-
Витамин В <sub>12</sub>	+/-	+	+/-
Витамин С	+/-	+	+
Витамин Р	+/-	-	+
Витамин Н (биотин)	-	+	+/-
Витамин F	+/-	+	-
Витамин Q	+	-	-
Витамин В <sub>4</sub> (холин)	-	+	-
Витамин В <sub>8</sub>	-	+	+/-
Витамин В <sub>13</sub>	+	+	+
Карнитин	+	+	+/-
Витамин U	-	+	-
Витамин N	+	-	+

Примечание: + - выраженное влияние; +/- - умеренное; - - слабое.

1. Витамины, влияющие на энергетические процессы клетки.
2. Витамины, обеспечивающие пластические реакции клетки.
3. Витамины, устрояющие продукты метаболизма в клетке.

## 4.1. Применение витаминов при регуляции энергетических процессов

### 4.1.1. Показания и противопоказания к назначению витамина В<sub>1</sub>

Применяется с учетом суточной потребности витамина внутрь, внутримышечно, внутривенно, подкожно. Рекомендуется начинать парентеральное введение с малых доз (не более 0,5 мл 5% или 6% раствора) и только при хорошей переносимости вводить более высокие дозы. Внутримышечно (глубоко в мышцу), внутривенно (медленно), реже – подкожно. Взрослым назначают по 0,02-0,05 г тиамин хлорида (1 мл 2,5% или 5% раствора) или 0,03-0,06 г тиамин бромид (1 мл 3% или 6% раствора) 1 раз в день, ежедневно, переходя на прием внутрь. Детям – по 0,0125 г тиамин хлорида (0,5 мл 2,5% раствора) или по 0,015 г тиамин бромид (0,5 мл 3% раствора). Курс лечения – 10-30 инъекций. Внутрь, после приема пищи, взрослым в профилактических целях – по 0,005-0,01 г/сут, в лечебных целях – по 0,01 г на прием 1-5 раз в сутки, максимальная доза – 0,05 г/сут. Курс лечения – 30-40 дней. Детям в возрасте до 3 лет – 0,005 г через день; 3-8 лет – по 0,005 г 3 раза в день, через сутки. Курс лечения – 20-30 дней.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, с осторожностью при энцефалопатии Вернике, в предклимактерический и климактерический период у женщин.

Возможные побочные реакции:

- крапивница,
- кожный зуд,
- ангионевротический отек,
- редко - анафилактический шок.

Чаще анафилактическая реакция развивается после внутривенного введения больших доз. Возможно при применении тиамин повышенное потоотделение, тахикардия. Может развиваться болезненность (из-за низкого значения рН растворов) при подкожном, реже – при внутримышечном введении. Парентеральное введение рекомендовано только в том случае, если невозможен прием внутрь (тошнота, рвота, синдром мальабсорбции, предоперационные и/или послеоперационные состояния). Назначение декстрозы должно предшествовать приему тиамин.

Не рекомендуется одновременное парентеральное введение тиамин с пиридоксин или цианокобаламин. Пиридоксин затрудняет превращение тиамин в биологически активную форму. Цианокобаламин усиливает аллергизирующее действие тиамин. Не следует смешивать в одном шприце тиамин и никотиновую кислоту (разрушение тиамин). Тиамин ослабляет эффект деполаризующих миорелаксантов (суксаметоний йодид и др.). Нельзя вводить внутривенно тиамин с растворами, содержащими

натрия гидросульфит в качестве антиоксиданта или консерванта. Этанол замедляет скорость всасывания тиамина после перорального приема.

#### 4.1.2. Показания и противопоказания к назначению витамина В<sub>2</sub>

Обычно применяется внутрь, реже внутримышечно. Внутрь: взрослым – 5-10 мг в сутки, в тяжелых случаях – 5-10 мг 3 раза в сутки. Детям – 2-5 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения – 1-1,5 мес. Внутримышечно: 1 мл 1% раствора (0,1 г) 1 раз в сутки в течение 10-15 дней (детям – 3-5 дней), затем 2-3 раза в неделю. Курс лечения – 15-20 инъекций. При заболеваниях глаз – 0,2-0,5 мл 1% раствора в течение 10-15 дней. При применении рибофлавина нельзя хранить в открытом месте, так как он разрушается под воздействием лучей солнца.

При совместном применении рибофлавина уменьшает активность доксициклина, тетрациклина, окситетрациклина, эритромицина и линкомицина. Не совместим со стрептомицином. Хлорпромазин, имипрамин, амитриптилин за счет блокады флавинокиназы нарушают включение рибофлавина в ФМН и ФАД и увеличивают его выведение с мочой. Этанол, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, препараты, блокирующие канальцевую секрецию, снижают абсорбцию (требуют увеличения дозы рибофлавина). М-холиноблокаторы увеличивают всасывание и биодоступность (снижают перистальтику кишечника). Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм. Витамин уменьшает и предупреждает побочные эффекты хлорамфеникола (нарушение гемопоэза, неврит зрительного нерва). Совместим с лекарственными средствами, стимулирующими гемопоэз, антигипоксантами, анаболическими стероидами.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность.

Изредко при применении возможно проявление крапивницы. Необходимо обратить внимание на то, что рибофлавин окрашивает мочу в светло-желтый цвет.

#### 4.1.3. Показания и противопоказания к назначению витамина РР

Применяется подкожно, внутримышечно и внутривенно – 10 мг (1% раствор по 1 мл) 1-2 раза в день, в течение 10-15 дней. Высшие дозы для взрослых: разовая – 0,1 г, суточная – 0,3 г. Внутривенное введение требует осторожности. Необходимо вводить медленно. Менее эффективное применение внутрь (после еды). Для профилактики взрослым назначают 15-25 мг, детям – 5-20 мг/сут. При пеллагре взрослым – по 100 мг 2-4 раза в день, в течение 15-20 дней, детям – 12,5-50 мг 2-3 раза в день. Для профилактики гиповитаминоза РР наиболее предпочтительно сбалансированное питание.

Лечение требует дополнительного назначения витамина PP. Тепловая обработка молока не изменяет в нем содержание витамина PP. В процессе длительного лечения (особенно при назначении не в качестве витаминного лекарственного средства) необходимо контролировать функцию печени. Для предупреждения осложнений рекомендуется включать в диету продукты, богатые метионином (творог), или использовать метионин, липоевую кислоту и другие липотропные лекарственные средства.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, выраженная артериальная гипертензия, атеросклероз, подагра, гиперурикемия, детский возраст (до 2 лет). С осторожностью применять при геморрагиях, глаукоме, печеночной недостаточности, артериальной гипотензии, гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (в стадии обострения).

При применении возможна кожная сыпь, кожный зуд, стридорозное дыхание. После внутривенного быстрого введения: ортостатическая гипотензия, коллапс. Гиперемия кожи лица и верхней половины туловища, парестезии, головокружение, «приливы» крови к коже лица, головная боль, головокружение.

Местные реакции: болезненность в местах подкожного и внутримышечного введения.

Необходимо соблюдать осторожность при комбинировании с гипотензивными лекарственными средствами, антикоагулянтами и ацетилсалициловой кислотой. Снижает токсичность неомицина и предотвращает индуцируемое им уменьшение концентрации холестерина и ЛПВП.

## 4.2. Обеспечение витаминами процессов синтеза в клетке

### 4.2.1. Показания и противопоказания к назначению витамина С

Рекомендации по применению витамина С весьма противоречивы. Общепризнанная доза внутрь, после еды. Для профилактики гиповитаминоза С: взрослым – 50-100 мг/сут, детям – 25-75 мг/сут. При беременности и лактации – 300 мг/сут в течение 10-15 дней, далее по 100 мг/сут. С лечебной целью: детям – по 50-100 мг 2-3 раза в день, взрослым – по 50-100 мг 3-5 раз в день в течение 2 нед. Назначают внутримышечно или внутривенно по 50-150 мг (1-3 мл 5% раствора), при отравлениях – до 3 г (60 мл). Максимальная разовая доза – 200 мг, суточная – 1 г; детям – 50-100 мг/сут. Однако имеются рекомендации по ежедневному приему витамина С в больших дозах (3-6 г/сут). Поэтому при таких передозировках возможен развитие повышение возбудимости центральной нервной системы, бессонница, тошнота, рвота, диарея, гиперацидный гастрит, ulcerация слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, угнетение функции

инсулярного аппарата поджелудочной железы (гипергликемия, глюкозурия), гипероксалурия, невролитиаз (из кальция оксалата), повреждение гломерулярного аппарата почек, умеренная поллакиурия (при приеме дозы более 600 мг/сут.). Снижение проницаемости капилляров (возможно ухудшение трофики тканей, повышение артериального давления, гиперкоагуляция, развитие микроангиопатий). При внутривенном введении в высоких дозах – угроза прерывания беременности (вследствие эстрогенемии), гемолиз эритроцитов. Даже при общетерапевтических дозах возможны осложнения в виде головокружения, чувство усталости. Со стороны пищеварительной системы: при приеме внутрь – раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Кожная сыпь, гиперемия кожи. Тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритропения, нейтрофильный лейкоцитоз, гипокалиемия. Интенсивное потребление жевательных таблеток или рассасывание пероральных форм может вызвать повреждение зубной эмали.

При хранении продуктов (включая длительное замораживание, высушивание, соление, маринование), приготовлении пищи (особенно в медной посуде), измельчении овощей и фруктов в салатах, приготовлении пюре происходит частичное разрушение аскорбиновой кислоты (при температурной обработке – до 30-50%).

**Противопоказан** прием витамина С при гиперчувствительности. С осторожностью назначать при сахарном диабете, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемохроматозе, сидеробластной анемии, талассемии, гипероксалурии, почечнокаменной болезни.

Аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови бензилпенициллина и тетрациклинов. В дозе 1 г/сут повышает биодоступность этинилэстрадиола (в том числе, входящего в состав пероральных контрацептивов). Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (переводит трехвалентное железо в двухвалентное). Может повышать выведение железа при одновременном применении с дефероксамином. Снижает эффективность гепарина и непрямых антикоагулянтов. Ацетилсалициловая кислота, пероральные контрацептивы, свежие соки и щелочное питье снижают всасывание и усвоение витамина С. При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой повышается выведение с мочой аскорбиновой кислоты и снижается выведение ацетилсалициловой кислоты. Ацетилсалициловая кислота снижает абсорбцию аскорбиновой кислоты примерно на 30%. Увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение лекарственных средств, имеющих щелочную реакцию (в том числе, алкалоидов), снижает концентрацию в крови пероральных контрацептивов. Витамин С повышает общий клиренс этанола, который, в свою очередь, снижает концентрацию аскорбиновой кислоты в организме. Лекарственные препараты хинолинового ряда, кальций, салицилаты, глюкокортикостероиды при длительном применении ис-

тощают запасы аскорбиновой кислоты. Витамин С при одновременном применении уменьшает хронотропное действие изопrenalина. В высоких дозах повышает выведение мексилетина почками. Барбитураты и примидон повышают выведение аскорбиновой кислоты с мочой. Витамин С уменьшает терапевтическое действие антипсихотических препаратов (нейролептиков) – производных фенотиазина, а также канальцевую реабсорбцию амфетамина и трициклических антидепрессантов.

В связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты на синтез кортикостероидных гормонов необходимо следить за функцией почек и артериальным давлением. При длительном применении больших доз возможно угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, поэтому в процессе лечения ее необходимо регулярно контролировать. У пациентов с повышенным содержанием железа в организме следует применять аскорбиновую кислоту в минимальных дозах.

В настоящее время считают недоказанной эффективность применения аскорбиновой кислоты для профилактики сердечно-сосудистой системы и некоторых видов злокачественных опухолей. Аскорбиновую кислоту не рекомендуется применять при пиорее, инфекционных заболеваниях десен, геморрагических явлениях, гематурии, кровоизлиянии в сетчатку глаза, нарушениях иммунной системы, депрессии, не связанной с дефицитом витамина С. Препарат считают недостаточно эффективным при лечении анемии, вульгарных угрей, бронхиальной астмы, бесплодия, атеросклероза, пептической язвы, туберкулеза, шизофрении, дизентерии, коллагенозов, язвенных поражений кожи, сенной лихорадки, переломов, лекарственной интоксикации, общего переохлаждения, для предотвращения тромбозов. Назначение аскорбиновой кислоты пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующими опухолями может усугубить течение процесса. Аскорбиновая кислота как восстановитель может искажать результаты различных лабораторных тестов (содержание в крови глюкозы, билирубина, активности «печеночных» трансаминаз и лактатдегидрогеназы).

Минимальная ежедневная потребность в аскорбиновой кислоте во II–III триместрах беременности – около 60 мг. Следует иметь в виду, что плод может адаптироваться к высоким дозам аскорбиновой кислоты, которую принимает беременная женщина, и затем у новорожденного возможно развитие синдрома «отмены». Минимальная ежедневная потребность в период грудного вскармливания – 80 мг. Диета матери, содержащая адекватное количество аскорбиновой кислоты, достаточна для профилактики дефицита у грудного ребенка. Теоретически существует опасность для ребенка при применении матерью высоких доз аскорбиновой кислоты (рекомендуется не превышать кормящей матерью максимума ежедневной потребности в аскорбиновой кислоте).

#### 4.2.2. Показания и противопоказания к назначению витамина А

Внутрь принимают в профилактических и лечебных целях (через 10-15 мин после еды), при необходимости (тяжелое течение, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте) – внутримышечно (в виде масляных растворов). Растворы для инъекций подогревают перед введением до температуры тела. В случаях, требующих длительного лечения (заболевания кожи, глаз), курсы внутримышечных инъекций можно чередовать с приемом внутрь. При авитаминозах легкой и средней степени взрослым – 33 тыс. МЕ/сут. При гемералопии, ксерофтальмии – 50-100 тыс. МЕ/сут. Детям – 1-5 тыс. МЕ/сут, в зависимости от возраста. При заболеваниях кожи взрослым – 50-100 тыс. МЕ/сут; детям – 5-20 тыс. МЕ/сут. Для лечения угревой сыпи требуются высокие дозы витамина А, что увеличивает риск токсических осложнений. Поэтому при этой нозологии во избежание развития гипервитаминоза А наиболее предпочтительны местные формы витамина А (в том числе, третиноин или изотретиноин). Суточная потребность в витамине А для взрослого человека – 5 тыс. МЕ (1,5 мг); для беременных – 6,6 тыс. МЕ (2 мг); для кормящих женщин – 8,25 тыс. МЕ (2,5 мг); детям до 1 года – 1,65 тыс. МЕ (0,5 мг); 1-6 лет – 3,3 тыс. МЕ (1 мг); 7-14 лет – 5 тыс. МЕ (1,5 мг). В условиях Крайнего Севера дозы для беременных, кормящих женщин и детей повышаются на 50%.

При применении ретинола возможны передозировки. Острые передозировки (развиваются через 6 ч после введения): сонливость, вялость, двоение в глазах, головокружение, сильная головная боль, тошнота, тяжесть рвота, диарея, раздражительность, остеопороз, кровотечение из десен, сухость и изъязвление слизистой оболочки полости рта, шелушение губ, кожи (особенно ладоней), спутанность сознания, повышение внутричерепного давления (у детей грудного возраста – гидроцефалия, выпячивание родничка).

К симптомам хронической интоксикации относится: потеря аппетита, боль в костях, трещины и сухость кожи, губ, сухость слизистой оболочки полости рта, гастралгия, рвота, гипертермия, астения, необычная утомляемость, дискомфорт, головная боль, фоточувствительность, поллакиурия, никтурия, полиурия, раздражительность, выпадение волос, желто-оранжевые пятна на подошвах, ладонях, в области носогубного треугольника, гепатотоксические явления, внутриглазная гипертензия, олигоменорея, портальная гипертензия, гемолитическая анемия, изменения на рентгенограммах костей, судороги, фетотоксические явления (пороки развития мочевыводящей системы, задержка роста, раннее закрытие эпифизарных зон роста). Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, гипервитаминоз А. С осторожностью назначать витамин при алкоголизме, циррозе печени, ви-

русных гепатитах, почечной недостаточности, беременности (особенно I триместр), в период лактации, в пожилом и детском возрасте.

При взаимодействии ретинол ослабляет эффект препаратов  $\text{Ca}^{2+}$ , увеличивает риск развития гиперкальциемии. Колестирамин, колестипол, минеральные масла, неомицин уменьшают абсорбцию витамина А (может потребоваться повышение его дозы). Пероральные контрацептивы увеличивают концентрацию витамина А в плазме. Изотретиноин увеличивает риск возникновения токсического эффекта. Одновременное применение тетрациклина и витамина А в высоких дозах (50 тыс. ЕД и выше) увеличивают риск развития внутричерепной гипертензии. Витамин Е снижает токсичность, абсорбцию, депонирование в печени и использование витамина А. Высокие дозы витамина Е могут снизить запасы витамина А в организме.

#### 4.2.3. Показания и противопоказания к назначению витамина В<sub>6</sub>

Суточная потребность в пиридоксине для взрослых – 2-2,5 мг; для детей от 6 мес до 1 года – 0,5 мг; 1-1,5 года – 0,9 мг; 1,5-2 года – 1 мг; 3-4 года – 1,3 мг; 5-6 лет – 1,4 мг; 7-10 лет – 1,7 мг; 11-13 лет – 2 мг; для юношей 14-17 лет – 2,2 мг; для девушек 14-17 лет – 1,9 мг. Для женщин – 2 мг и дополнительно при беременности 0,3 мг, при кормлении грудью – 0,5 мг.

С терапевтической целью пиридоксин принимается внутрь (после еды). Для профилактики гиповитаминоза В<sub>6</sub> взрослым назначают по 2-5 мг/сут, детям – по 2 мг/сут. Лечебные дозы для взрослых – 0,02-0,03 г 1-2 раза в день, для детей дозу уменьшают соответственно возрасту. Курс лечения – 1-2 мес. Парентерально (подкожно, внутримышечно или внутривенно), если прием внутрь невозможен (при рвоте) и при нарушении всасывания в кишечнике. Взрослым – по 0,05-0,1 г/сут в 1-2 приема, детям – по 0,02 г. Курс лечения для взрослых – 1 мес, для детей – 2 нед. При сопутствующей терапии изониазидом, фтивазидом – по 0,005-0,01 г/сут. Для лечения сидеробластной анемии назначают внутрь по 0,1 г ежедневно или 0,1 г внутримышечно 2 раза в неделю. Целесообразно одновременно принимать фолиевую кислоту, цианокобаламин, рибофлавин. При паркинсонизме – внутримышечно по 100 мг/сут; на курс - 20-25 инъекций, курс лечения повторяют через 2-3 мес. Либо, начав с дозы 50-100 мг/сут, ежедневно увеличивают дозу на 50 мг, доводя ее до 300-400 мг/сут, в виде однократной инъекции в течение 12-15 дней. При депрессиях инволюционного возраста – внутримышечно по 200 мг/сут. Для лечения пиридоксинзависимого судорожного синдрома взрослым – внутривенно или внутримышечно 30-600 мг; детям – 10-100 мг ежедневно.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность. С осторожностью назначать при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ишемиче-

ской болезни сердца. При тяжелых поражениях печени пиридоксин в больших дозах может вызвать ухудшение ее функции.

При применении возможна крапивница, гиперсекреция желудочного сока, онемение, появление чувства сдавления в конечностях – симптом «чулок» и «перчаток», снижение лактации (иногда это используют как лечебный эффект); редко – судороги (возникают только при быстром введении).

Тиамин усиливает действие диуретиков, ослабляет активность леводопы. Изоникотина гидразид, пеницилламин, циклосерин и эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы ослабляют эффект пиридоксина. Хорошо сочетается с сердечными гликозидами (пиридоксин способствует повышению синтеза сократительных белков в миокарде), с глутаминовой кислотой и аспаркамом (повышается устойчивость к гипоксии). Фармацевтически несовместим с витаминами В<sub>1</sub> и В<sub>12</sub>, в порошке с аскорбиновой и никотиновой кислотами.

#### 4.2.4. Показания и противопоказания к назначению витамина В<sub>9</sub>

Для профилактики гиповитаминоза В<sub>9</sub> наиболее предпочтительно сбалансированное питание. С лечебной целью фолиевая кислота назначается внутрь взрослым – до 5 мг/сут в течение 20-30 дней, детям – в меньших дозах. Для профилактики (исходя из суточной потребности) взрослым назначают 150-200 мкг/сут, детям до 3 лет – 25-50 мкг/сут, 4-6 лет – 75 мкг/сут, 7-10 лет – 100 мкг/сут; в период беременности – по 400 мкг/сут, в период лактации – по 300 мкг/сут. Фолиевую кислоту не применяют для лечения В<sub>12</sub>-дефицитной (пернициозной), нормоцитарной и апластической анемии, а также анемии рефрактерной к терапии. При пернициозной (В<sub>12</sub>-дефицитной) анемии фолиевая кислота, улучшая гематологические показатели, маскирует неврологические осложнения. Пока не исключена пернициозная анемия, назначение фолиевой кислоты в дозах, превышающих 0,4 мг/сут, не рекомендуется (исключение – беременность и период лактации). Следует иметь в виду, что пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах фолиевой кислоты

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, пернициозная анемия.

Возможно развитие кожной сыпи, кожного зуда, бронхоспазма, эритемах, гипертермией.

Фолиевая кислота снижает эффект фенитоина (требуется увеличения его дозы). Анальгетики (длительная терапия), противосудорожные препараты (в том числе, фенитоин и карбамазепин), эстрогены, пероральные контрацептивы увеличивают потребность в фолиевой кислоте. Антациды (в том числе, препараты Са<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup> и Mg<sup>2+</sup>), колестирамин, сульфонамины (в том числе, сульфасалазин) снижают абсорбцию фолиевой кислоты. Ме-

тотрексат, пириметамин, триамтерен, триметоприм ингибируют дигидрофолатредуктазу и снижают эффект фолиевой кислоты (вместо нее пациентам, применяющим эти препараты, следует назначать кальция фолинат). В отношении препаратов  $Zn^{2+}$  однозначная информация отсутствует: одни исследования показывают, что фолаты ингибируют абсорбцию  $Zn^{2+}$ , другие эти данные опровергают. Во время лечения антациды следует применять спустя 2 ч после приема фолиевой кислоты, колестирамин – за 4-6 ч до или спустя 1 ч после приема фолиевой кислоты. Следует иметь в виду, что антибиотики могут исказить (давать заведомо заниженные показатели) результаты микробиологической оценки концентрации фолиевой кислоты в плазме и эритроцитах. При применении больших доз фолиевой кислоты, а также терапии в течение длительного периода возможно снижение концентрации витамина  $B_{12}$ .

#### 4.2.5. Показания и противопоказания к назначению витамина $B_{12}$

Дефицит витамина  $B_{12}$  должен быть подтвержден диагностически до назначения препарата, поскольку он может маскировать недостаток фолиевой кислоты. В период лечения необходимо контролировать показатели периферической крови: на 5-8 день лечения определяется число ретикулоцитов, концентрация железа. Количество эритроцитов, гемоглобин и цветной показатель необходимо контролировать в течение 1 мес 1-2 раза в неделю, а далее – 2-4 раза в месяц. Ремиссия достигается при повышении количества эритроцитов до  $4-4,5 \times 10^{12}/л$ , при достижении нормальных размеров эритроцитов, исчезновении анизо- и пойкилоцитоза, нормализации числа ретикулоцитов после ретикулоцитарного криза. После достижения гематологической ремиссии контроль периферической крови проводится не реже 1 раза в 4-6 мес.

Внутри, подкожно, внутримышечно, внутривенно и интравенно. При анемии Аддисона-Бирмера витамин назначают подкожно по 100-200 мкг/сут через день. При фуникулярном миелозе, макроцитарных анемиях с нарушением функции нервной системы – по 400-500 мкг/сут в первую неделю ежедневно, затем с интервалами между введениями до 5-7 дней (одновременно назначают фолиевую кислоту). В период ремиссии поддерживающая доза составляет 100 мкг/сут 2 раза в месяц. При наличии неврологических явлений – по 200-400 мкг 2-4 раза в месяц. При острой постгеморрагической и железодефицитной анемии – 30-100 мкг 2-3 раза в неделю. При апластической анемии – по 100 мкг до наступления клинико-гематологического улучшения. При нарушениях со стороны нервной системы – по 200-400 мкг 2-4 раза в месяц. При заболеваниях ЦНС и периферической нервной системы – по 200-500 мкг через день в течение 2 нед. При травмах периферической нервной системы – 200-400 мкг через день в

течение 40-45 дней. При гепатитах и циррозах печени – 30-60 мкг/сут или 100 мкг через день в течение 25-40 дней. При лучевой болезни – по 60-100 мкг ежедневно в течение 20-30 дней. При фуникулярном миелозе, боковом амиотрофическом склерозе – эндолумбально, по 15-30 мкг с постепенным увеличением дозы до 200-250 мкг на инъекцию.

Для устранения дефицита витамина В<sub>12</sub> вводят внутримышечно или внутривенно по 1 мг ежедневно в течение 1-2 недель. Для профилактики – 1 мг 1 раз в месяц внутримышечно или внутривенно. Детям раннего возраста при алиментарной анемии и недоношенным детям – подкожно 30 мкг в день ежедневно в течение 15 дней. При дистрофиях у детей раннего возраста, болезни Дауна и детском церебральном параличе – подкожно 15-30 мкг через день.

При применении возможно развитие аллергических реакций, психического возбуждения, кардиалгии, тахикардии, диареи, головной боли, головокружения. При применении в высоких дозах – гиперкоагуляция, нарушение пуринового обмена.

Цианкобаламин несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов (инактивация цианкобаламина), тиамин бромидом, пиридоксин, рибофлавином (так как содержащийся в молекуле цианкобаламина ион кобальта разрушает другие витамины). Аминогликозиды, салицилаты, противозипилептические препараты, колхицин, препараты К<sup>+</sup> снижают абсорбцию. Витамин В<sub>12</sub> усиливает развитие аллергических реакций, вызванных тиамин. Хлорамфеникол снижает гемопозитический ответ. Нельзя сочетать с препаратами, повышающими свертываемость крови. Существует риск развития аллергических реакций на фоне тиамин. Необходимо соблюдать осторожность у лиц, склонных к тромбообразованию, со стенокардией (в меньших дозах, до 0,1 мг на инъекцию). Рекомендуется принимать длительное время при пернициозной анемии, предстоящих операциях на желудочно-кишечном тракте.

При применении в рекомендуемых дозах в период беременности, кормления грудью, а также у пожилых людей побочных реакций, кроме выше перечисленных, отмечено не было.

#### 4.2.6. Показания и противопоказания к назначению витамина D

Суточная потребность в витамине D<sub>3</sub> для взрослых составляет 400 МЕ (10 мкг). Применять необходимо под тщательным медицинским контролем концентрации Ca<sup>2+</sup> в крови и моче (особенно при сочетании с тиазидными диуретиками). В качестве препарата кальциферол применяется внутрь или внутримышечно, для профилактики рахита – в дозе 200 тыс. МЕ (5 мг) 1 раз в 6 мес (до 5 лет). Если ребенок редко находится на солнце или его кожа гиперемирована, разовую дозу увеличивают до 400 тыс. МЕ,

вводят также 1 раз в полгода (до 5 лет). При лечении рахита, спазмофилии и гипокальциемии доза витамина составляет 200 тыс. МЕ 1 раз в неделю в течение 2 нед (в сочетании с препаратами  $\text{Ca}^{2+}$ ). Для предупреждения приступов тетании – до 1 млн МЕ/сут. При остеомаляции и остеопорозе – 200 тыс. МЕ каждые 15 дней в течение 3 мес.

Для детей витамин назначают в виде капель. Капли для приема внутрь (1 капля приблизительно соответствует 500 МЕ). Для профилактики рахита детям грудного возраста (доношенным), начиная со 2 недели жизни витамин назначают ежедневно по 500 МЕ/сут, в особых случаях (например, недоношенным детям) – до 1000 МЕ/сут. При недоношенности I степени – 1000-2000 МЕ/сут. При недоношенности II и III степени (исключая летние месяцы) и для лечения рахита – по 2000-5000 МЕ/сут в 2-3 приема в течение 1-1,5 мес. Затем переходят на поддерживающую терапию (500 МЕ/сут) в течение 2 лет и в зимний период на 3 году жизни.

Доза 5000 МЕ назначается только при выраженных костных изменениях. Через 3 мес после окончания 1 курса детям из группы риска проводят повторный курс противорецидивного лечения по 2000-5000 МЕ/сут в течение 3-4 недель, за исключением летних месяцев. Грудным детям, страдающим спазмофилией, – по 5000 МЕ 3 раза в сутки. Взрослым для профилактики остеомаляции – по 500-1000 МЕ 3 раза в сутки, для лечения остеомаляции – до 2500 МЕ 3 раза в сутки. При гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе витамин назначают по 7500-15000 МЕ/сут. При этом необходим контроль концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в крови каждые 3-6 мес и при необходимости – коррекция режима дозирования. При профилактическом применении необходимо иметь в виду возможность передозировки, особенно у детей (не следует назначать более 10-15 мг в год).

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, гиперкальциемия, гипervитаминоз D, почечная остео дистрофия с гиперфосфатемией. С осторожностью назначают при атеросклерозе, саркоидозе или других гранулематозах, хронической сердечной недостаточности, нефроуролитиазе в анамнезе, гиперфосфатемии, хронической почечной недостаточности, беременности, в период лактации, в детском возрасте.

Возможные побочные реакции: кожные высыпания, кожный зуд, гиперкальциемия, гиперкальциурия, снижение аппетита, полиурия, запоры, головная боль, миалгия, артралгия, повышение артериального давления, аритмии, нарушение функции почек, обострение туберкулезного процесса в легких.

Возможна передозировка. Симптомы гипervитаминоза витамина D:

- ранние (обусловленные гиперкальциемией) – запор или диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, головная боль, жажда, поллакиурия, никтурия, полиурия, анорексия, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, необычайная усталость, общая слабость, гиперкальциемия, гиперкальциурия;

- поздние – боль в костях, помутнение мочи (появление в моче гиалиновых цилиндров, протеинурии, лейкоцитурии), повышение артериально-го давления, кожный зуд, фоточувствительность глаз, гиперемия конъюнктивы, аритмия, сонливость, миалгия, тошнота, рвота, панкреатит, гастралгия, похудание;
- редко – психоз (изменения психики и настроения).

Симптомы хронической интоксикации витамином D (при приеме в течение нескольких недель или месяцев для взрослых в дозах 20-60 тыс. МЕ/сут, детей – 2-4 тыс. МЕ/сут):

- кальциноз мягких тканей, почек, легких, кровеносных сосудов;
- артериальная гипертензия;
- почечная и сердечно-сосудистая недостаточность вплоть до смертельного исхода (эти эффекты наиболее часто возникают при присоединении к гиперкальциемии гиперфосфатемии);
- нарушение роста у детей (длительный прием в дозе 1,8 тыс. МЕ/сут).

Лечение гипервитаминоза D:

- отмена препарата;
- диета с низким содержанием  $Ca^{2+}$ ;
- потребление больших количеств жидкости;
- назначение глюкокортикостероидов,  $\alpha$ -токоферола, аскорбиновой кислоты, ретинола, тиамина;
- в тяжелых случаях – внутривенное введение больших количеств 0,9% раствора NaCl, фуросемида, электролитов, проведение гемодиализа.

Продолжительное применение витамина в высоких дозах приводит к хроническому гипервитаминозу D<sub>3</sub>. Следует иметь в виду, что чувствительность к витамину D у разных пациентов индивидуальна и у ряда пациентов прием даже терапевтических доз может вызвать явления гипервитаминоза. Чувствительность новорожденных к витамину D может быть различной. Некоторые из них могут быть чувствительными даже к очень низким дозам. У детей, получающих витамин D в течение длительного периода времени, повышается риск возникновения задержки роста. Для профилактики гиповитаминоза D наиболее предпочтительно сбалансированное питание. Новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, особенно рожденные матерями с темной кожей и/или получавшие недостаточную инсоляцию, имеют высокий риск возникновения дефицита витамина D. В экспериментах на животных показано, что кальцитриол в дозах, в 4-15 раз превышающих рекомендуемые дозы для человека, обладает тератогенным эффектом.

Гиперкальциемия у матери, связанная с длительной передозировкой витамина D во время беременности, может вызвать у плода повышение чувствительности к витамину D, подавление функции паращитовидной железы, синдром специфической эльфоподобной внешности, задержку ум-

ственного развития, аортальный стеноз. В пожилом возрасте потребность в витамине D может возрастать вследствие уменьшения абсорбции витамина D, снижения способности кожи синтезировать провитамин D<sub>3</sub>, уменьшения времени инсоляции, возрастания частоты возникновения почечной недостаточности.

Токсическое действие кальциферола ослабляют витамин А, токоферол, аскорбиновая кислота, пантотеновая кислота, тиамин, рибофлавин. При гипервитаминозе D возможно усиление действия сердечных гликозидов и повышение риска возникновения аритмии, обусловленные развитием гиперкальциемии (целесообразна коррекция дозы сердечного гликозида). Под влиянием барбитуратов (в том числе, фенобарбитала), фенитоина и примидона потребность в колекальцифероле может значительно повышаться (увеличивают скорость метаболизма). Длительная терапия на фоне одновременного применения витамина D с  $Al^{3+}$ - и  $Mg^{2+}$ -содержащими антацидами увеличивает их концентрацию в крови и риск возникновения интоксикации (особенно при наличии хронической почечной недостаточности). Кальцитонин, производные этидроновой и памидроновой кислот, пликсамидин, галлия нитрат и глюкокортикостероиды снижают эффект. Колестирамин, колестипол и минеральные масла снижают абсорбцию в желудочно-кишечном тракте жирорастворимых витаминов и требуют повышения их дозировки. Витамин D увеличивает абсорбцию фосфорсодержащих препаратов и риск возникновения гиперфосфатемии. При одновременном применении с натрия фторидом интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч, с пероральными формами тетрациклинов – не менее 3 ч. Одновременное применение с другими аналогами витамина D повышается риск развития гипервитаминоза.

#### 4.2.7. Показания и противопоказания к назначению витамина U

Активированная форма метионина. Стимулирует заживление повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, является донатором метильных групп, необходимых для процессов синтеза в организме. Метилируя гистамин, превращает его в неактивную форму, уменьшает желудочную секрецию, оказывает также анальгезирующее действие. Применяется внутрь, после еды, по 0,1 г 3-5 раз в сутки, в течение 30-40 дней.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность.

Как побочные реакции описаны кожные высыпания с зудом, тошнота, рвота.

#### 4.2.8. Показания и противопоказания к назначению витамина F

Регулирует проницаемость биомембран, активность мембраносвязанных ферментов в клеточном метаболизме. Применяется внутрь, по 2 капсулы 2-3 раза в день, во время еды, проглатывая целиком с достаточным количеством воды. Курс лечения – не менее 3 месяцев, при необходимости возможно продление курса лечения.

Одной из современных поливитаминных композиций, включающих в свой состав полиненасыщенных жирных кислот является итальянский препарат Гесталис. Гесталис представляет собой сочетание полиненасыщенной  $\omega$ -3 жирной кислоты, липосомного железа и витаминно-минерального комплекса. Препарат является биологически активной добавкой к пище. Гесталис разрешен для использования в качестве дополнительного источника докозагексаеновой  $\omega$ -3 полиненасыщенной жирной кислоты, липосомного железа, минералов и витаминов.

Форма выпуска: капсулы 1,23 г. В состав препарата входят следующие активные компоненты: масло микроводорослей обогащенное докозагексаеновой кислотой – 200 мг; витамины (С – 70 мг, В<sub>1</sub> – 0,7 мг, В<sub>2</sub> – 0,8 мг, В<sub>3</sub> – 14 мг, В<sub>5</sub> – 3 мг, В<sub>6</sub> – 1,6 мг, В<sub>12</sub> – 2 мкг, К – 35 мкг, D<sub>3</sub> – 10 мкг, Е – 4 мг,  $\beta$ -каротин – 1,8 мг, биотин – 75 мкг); микроэлементы (пирофосфат железа в липосомах – 7 мг, фумарат железа – 23 мг; фторид натрия – 0,5 мг, иодид калия – 150 мкг, оксид цинка – 7 мг, сульфат меди – 0,6 мг, селенит натрия – 30 мкг). Гесталис разработан специально для беременных и кормящих женщин с целью восполнения запаса необходимых организму женщины веществ. Способ применения и дозы: 1 капсула 1 раз в день, запивая водой.

**Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость, гиперчувствительность. С осторожностью назначать при беременности, в период лактации, в детском возрасте (до 12 лет).

Возможные побочные реакции:

- кожные высыпания;
- зуд;
- дискомфорт в эпигастральной области.

#### 4.3. Стимуляция витаминами процессов утилизации продуктов метаболизма клетки

В эту группу препаратов входят средства, способствующие утилизации продуктов метаболизма клетки: антиоксиданты – витамины Е, А и С и стабилизаторы мембран – липоевая кислота (витамин N).

#### 4.3.1. Показания и противопоказания к назначению витамина Е

Согласно нормам среднего суточного потребления потребность в витамине Е для детей 1-6 лет составляет 5-7 мг, 7-17 лет – 10-15 мг, мужчин и женщин – 10 мг, для беременных и кормящих матерей – 10-14 мг. Назначают внутрь или внутримышечно. При профилактике гиповитаминоза Е взрослым мужчинам назначают 10 мг/сут, женщинам – 8 мг/сут, беременным – 10 мг/сут, кормящим матерям – 11-12 мг/сут, детям до 3 лет – 3-6 мг/сут, 4-10 лет – 7 мг/сут. Длительность лечения гиповитаминоза Е индивидуальна и зависит от тяжести состояния. Парентерально (подогрев до 37<sup>0</sup> С) вводят в тех же дозах, что и назначают внутрь ежедневно или через день. Следует иметь в виду, что у новорожденных с низкой массой тела возможно возникновение гиповитаминоза Е в связи с низкой проницаемостью плаценты (в крови плода содержится лишь 20-30% витамина Е от его концентрации в крови матери). Диета с повышенным содержанием селена и серосодержащих аминокислот снижает потребность в витамине Е.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность. С осторожностью назначают при гипопротромбинемии (на фоне дефицита витамина К – может усиливаться при дозе витамина Е более 400 МЕ). При рутинном назначении витамина Е новорожденным следует сопоставлять пользу с потенциальным риском возникновения некротического энтероколита.

При применении возможны аллергические реакции. При внутримышечном введении – болезненность, инфильтрат, кальцификация мягких тканей.

Симптомы, связанные с приемом витамина в течение длительного периода в дозах 400-800 ЕД/сут (1 мг = 1,21 МЕ):

- нечеткость зрительного восприятия;
- головокружение;
- головная боль;
- тошнота;
- необычайная усталость;
- диарея;
- гастралгия;
- астения.

Симптомы, которые могут развиваться при приеме более 800 ЕД/сут в течение длительного периода:

- увеличение риска развития кровотечений у больных с гиповитаминозом К;
- нарушение метаболизма тиреоидных гормонов;
- расстройства сексуальной функции;
- тромбоз и тромбоземия;
- некротический колит;

- сепсис;
- гепатомегалия;
- гипербилирубинемия;
- почечная недостаточность;
- кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза;
- геморрагический инсульт;
- асцит.

Лечение: симптоматическое, отмена препарата, назначение глюкокортикостероидов.

В настоящее время эффективность применения витамина Е считается необоснованной при лечении и профилактике следующих заболеваний: β-талассемии, онкологических заболеваний, фиброзокистозной дисплазии молочной железы, воспалительных заболеваний кожи, выпадении волос, привычного выкидыша, заболеваний сердца, «перемежающейся» хромоты, постменопаузного синдрома, бесплодия, пептической язвы, серповидно-клеточной анемии, ожогов, порфирии, нарушений нервомышечной проводимости, тромбозов, импотенции, укусов пчел, старческого лентигио, бурсита, пеленочного дерматита, легочной интоксикации при загрязнении атмосферы, атеросклероза, старения. Недоказанной считают применение витамина Е для повышения сексуальной активности.

Витамин Е усиливает эффект глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антиоксидантов. Увеличивает эффективность и уменьшает токсичность витаминов А, D, сердечных гликозидов. Назначение витамина Е в высоких дозах может вызвать дефицит витамина А в организме. Повышает эффективность противоэпилептических препаратов у больных эпилепсией, у которых повышено содержание в крови продуктов ПОЛ. Одновременное применение витамина Е в дозе более 400 ЕД/сут с антикоагулянтами (производными кумарина и индандиона) повышает риск развития гипопротромбинемии и кровотечений. Колестирамин, колестипол, минеральные масла снижают всасывание. Высокие дозы железа усиливают окислительные процессы в организме, что повышает потребность в витамине Е.

#### 4.3.2. Показания и противопоказания к назначению витамина N

Липоевая кислота применяется внутрь, после еды. Взрослым назначают по 50 мг 3–4 раза в сутки, детям старше 6 лет – по 12–24 мг 2–3 раза в сутки. Длительность лечения составляет 20–30 дней. При необходимости по назначению врача проводится повторный курс лечения через 1 мес.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность, детский возраст (до 6 лет). С осторожностью назначают при сахарном диабете, гиперацидном га-

стрите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, склонности к аллергическим реакциям.

При применении возможно появления диспепсических явлений, аллергических реакций, гипогликемии.

**Взаимодействие.** Усиливает противовоспалительное действие глюкокортикостероидов. Снижает эффективность цисплатина. Усиливает действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов. Этанол и его метаболиты ослабляют действие.

**Особые указания.** В период лечения следует воздерживаться от употребления этанола.

## Заключение

Иммунопатологические состояния – это нарушение функционирования иммунной системы от недостаточности до избыточного реагирования на экзо- и эндогенные антигены, которые проявляются различными заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения заболеваниями иммунной системы во всем мире стабильно занимают первое место. Это бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, онкологические, аллергические и аутоиммунные болезни, вялотекущие, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания дыхательного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, кожи и мягких тканей.

В основе развития иммунопатологических состояний и как следствие развития заболеваний, ведущее значение принадлежит метаболическим процессам в клетках иммунной системе.

Метаболизм клетки протекает не хаотично; он интегрирован и тонко настроен. Все превращения внутриклеточных веществ (энергетика, процессы синтеза и распада) взаимосвязаны, скоординированы и регулируются механизмами, придающими биохимическим процессам нужное направление. Все превращения объединены в целостный процесс метаболизма, подчиняющийся определенным закономерностям. Основные метаболические пути является общими для большинства клеток и организма, и включают в себя три взаимосвязанных между собой процесса:

1. Распад органических веществ (углеводы, жиры, белки) с аккумуляцией энергии – энергетическое звено.
2. Синтез мономеров и макромолекул (с затратой энергии), в том числе гормонов, ферментов, кофакторов и пр. – пластическое звено.
3. Процесс обезвреживания и выведения токсичных продуктов, полученных в результате обмена веществ (продуктов метаболизма), в том числе свободных радикалов – звено утилизации.

Большое значение в регуляции этих процессов принадлежит витаминам. Витамины это абсолютно необходимая для нормальной жизнедеятельности человека группа низкомолекулярных органических веществ. По своему составу и механизму действия витамины отличаются большим разнообразием строения и биологической активностью. Они участвуют во множестве биохимических реакций, выполняя каталитическую функцию в составе активных центров большого количества разнообразных ферментов, ряд витаминов выполняют сигнальные функции экзогенных прогормонов и гормонов, а некоторые витамины обладают антиоксидантным действием. Многие витамины в человеческом организме практически не синтезируются или синтезируются в недостаточном количестве, поэтому они должны в достаточном количестве поступать в организм извне. Необходимо отметить, что, несмотря на то, что суточная потребность в витаминах невелика, при недостаточном их поступлении наступают характерные и опасные для человека патологические изменения.

Витаминная недостаточность – это группа патологических состояний, обусловленных снижением обеспечения организма одного или нескольких витаминов. Возникновение этих состояний обусловлено важностью витаминов для нормального функционирования многочисленных физиологических и метаболических процессов. Учитывая, что большинство процессов иммунной недостаточности имеют определенное метаболическое обеспечение, на их течение и исход большое влияние оказывают витамины.

Очевидно, что без повышения иммунологической реактивности трудно (или невозможно) добиться хорошего клинического эффекта при различных хронических инфекционно-воспалительных процессах. Одним из главных методов коррекции иммунитета является применение иммунактивных препаратов. В настоящее время врач-иммунолог располагает достаточно большим арсеналом таких лекарственных средств. Однако при всей очевидности использования такой терапии в комплексном лечении пациентов представляет собой сложную задачу и не может в настоящее время считаться разработанной. С одной стороны нет четких критериев применения конкретных препаратов при тех или иных иммунных нарушениях, с другой стороны большинство препаратов не обладают тропностью действия. При этом необходимо помнить, что для каждого пациента лекарственные средства действуют индивидуально в зависимости от генетических особенностей пациента и особенностью его метаболизма на момент приема препарата. Витаминотерапия с этих позиций является наиболее изученным методом лечения с четкими критериями применения препаратов.

Таким образом, очень важно с позиций лечащего врача выявлять признаки витаминной недостаточности, определить роль гиповитаминозов

в развитии иммунных нарушений с последующей коррекцией с целью эффективного лечения и реабилитации при различных заболеваниях.

## Литература

- 1 Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия.-М.: Медицина, 1998.- 704 с.
- 2 Витамины и коферменты: учеб. пособ. Ч. 2. /Смирнов В.А., Климочкин Ю.Н.-Самара: Самар. гос. техн. ун-т, 2008.-91 с.
- 3 Девис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С: Химия и биохимия.-М.: Мир, 1999.- 176 с.
- 4 Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей.- Новосибирск: Наука, 2009.-274 с.
- 5 Лифляндский В. Витамины и минералы.-СПб.: НЕВА, 2006.- 640 с.
- 6 Минделл Э. Справочник по витаминам и минеральным веществам.-М.: Медицина и питание, 2000.- 130 с.
- 7 Морозкина Т.С., Мойсеенок А.Г. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей.-Минск: «Асар», 2002.- 112 с.
- 8 Shenken A., Baines M., Path F.R.C. et al. Vitamins and trace elements // Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics / eds. C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns. - Elsevier Inc., 2006.- P. 1075–1164.

