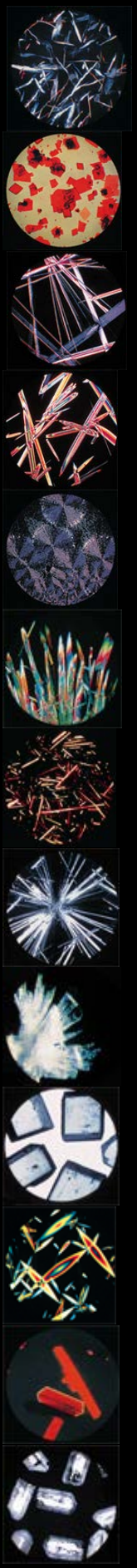


В. А. Козлов

ВИТАМИНЫ

История

Химия

Биохимия

Фармакология

Клиника

Чебоксары
2012

В. А. Козлов

Витамины

История

Химия

Биохимия

Фармакология

Клиника

Чебоксары **2012**

УДК 577.1+612+615
ББК 52.817.7.Я73
К – 592

Козлов, В. А. Витамины: История. Химия. Биохимия. Фармакология. Клиника : учебное пособие / В. А. Козлов. – 3-е изд. с испр. и доп. – Чебоксары : Чуваш. гос. пед. ун-т, 2012. – 148 с.

В учебном пособии в структурированной форме изложены вопросы истории, химии, биохимии, фармакологии и клинического применения витаминов и витаминоподобных средств. Впервые в учебном пособии представлены сведения о некоферментных функциях витаминов. Дано представление об антивитаминах, их классификации, приведены сведения об основных известных антивитаминах. Даны опорные вопросы для самоподготовки и самоконтроля усвоения знаний. Пособие предназначено для студентов биологических и медицинских специальностей, практикующих врачей.

ISBN 978-5-88297-202-7

Печатается по решению ученого совета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева» (протокол № 9 от 27.04.2012 г.)

Рецензенты:
д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой химии и биосинтеза ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева» *Ю. Н. Митрасов;*
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, физиологии и гигиены человека ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева» *Д. А. Дмитриев;*
д-р хим. наук, профессор, заведующий кафедрой общей, неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова» *А. Н. Лыщиков.*

ISBN 978-5-88297-202-7

© Козлов В. А., 2007
© Козлов В. А., 2008, с изм. и доп.
© Козлов В. А., 2012, с испр. и доп.
© ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева», 2012

Витамины обнаружили себя в организмах
не своим присутствием, а своим отсутствием

В. А. Энгельгард

ВВЕДЕНИЕ

Изучение витаминов в настоящее время стало самостоятельной наукой, называемой *витаминология*. Она изучает механизмы действия витаминов, пути их поступления в организм, механизмы разрушения и удаления витаминов из организма.

Развитие учения о витаминах справедливо связывают с именем русского врача Н. И. Лунина, который впервые провел эксперимент с мышами, разделенными на две группы. Одна группа получала натуральное цельное молоко, а другая — искусственную диету, состоящую из белка – казеина, сахара, жира, минеральных солей и воды. Через три месяца мыши второй группы погибли, а первой — остались здоровыми. Н. И. Лунин пришел к выводу, что, кроме белков (казеина), жиров, молочного сахара, солей и воды, животные нуждаются в каких-то еще неизвестных веществах, незаменимых для питания. В своей работе «О значении минеральных солей для питания животных» (1880) Н. И. Лунин писал: «Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания».

В 1890 г. К. А. Сосин повторил опыты Н. И. Лунина с иным вариантом искусственной диеты и полностью подтвердил выводы Н. И. Лунина. Все же и после этого безупречный вывод не сразу получил всеобщее признание, поскольку эксперименты Н. И. Лунина не были воспроизведены большинством других исследователей. Впоследствии было установлено, что они использовали *молочный* сахар, который содержит остаточные количества витаминов группы В, тогда как Н. И. Лунин и К. А. Сосин применяли *тростниковый* сахар, не содержащий витаминов.

Позднее врач Эйкман, работавший в тюремном госпитале на острове Ява, в 1896 г. подметил, что куры, содержавшиеся во дворе госпиталя и питавшиеся обычным полированным рисом, страдали заболеванием, напоминающим бери-бери, после перевода кур на питание неочищенным рисом болезнь проходила.

Наблюдения Эйкмана, проведенные на большом числе заключенных в тюрьмах Явы, также показали, что среди людей, питавшихся очищенным рисом, бери-бери заболевал в среднем один человек из 40, тогда как в группе людей, питавшихся неочищенным рисом, ею заболевал лишь один

человек из 10000. Стало ясно, что в оболочке риса (рисовых отрубях) содержится какое-то неизвестное вещество, предохраняющее от заболевания бери-бери.

Впервые мысль о существовании веществ, связанных с ферментами была высказана В. В. Пашутиным в 1901 г. Рассматривая механизм действия веществ, предохраняющих людей от заболевания цингой, Пашутин писал: «Невольно является даже мысль о ферментном (химическом) действии рассматриваемых веществ — так мало их требуется для произведения столь сильного эффекта».

Но только в 1911 г. Казимир Функ выделил это вещество в кристаллическом виде, оказавшееся, как выяснилось впоследствии, смесью витаминов. Оно было устойчивым по отношению к кислотам и выдерживало кипячение с 20% – ным раствором серной кислоты, в щелочных растворах очень быстро разрушалось. По своим химическим свойствам это вещество принадлежало к органическим соединениям и содержало аминогруппу.

В 1956 г. была принята единая классификация витаминов. Согласно которой выделяют:

Витамины, растворимые в жирах

1. Витамин А (антиксерофтальмический); ретинол.
2. Витамин D (антирахитический); кальциферолы.
3. Витамин Е (антистерильный, витамин размножения); токоферолы.
4. Витамин К (антигеморрагический); нафтохиноны.

Витамины, растворимые в воде

1. Витамин B_1 (антиневритный); тиамин.
2. Витамин B_2 (витамин роста); рибофлавин.
3. Витамин B_6 (антидерматитный, адермин); пиридоксин.
4. Витамин B_{12} (антианемический); цианкобаламин; кобаламин.
5. Витамин РР (антипеллагрический, ниацин); никотинамид.
6. Витамин Вс (антианемический); фолиевая кислота.
7. Витамин B_3 (антидерматитный); пантотеновая кислота.
8. Витамин Н (антисеборейный, фактор роста бактерий, дрожжей и грибков); биотин.
9. Витамин С (антискорбутный); аскорбиновая кислота.
10. Витамин Р (капилляроукрепляющий, витамин проницаемости); биофлавоноиды.

Поскольку жирорастворимые витамины в основном проявляют свойства анаболиков, а водорастворимы — катаболиков, эта классификация носит некий характер функциональности. Однако к настоящему времени эта классификация стала анахронизмом, явно неудовлетворяющим новым экспериментальным данным. Например, холекальциферолы, представителем которых является «витамин D»:

- ✓ вещества, структурно близкие к стероидам, а не амины,
- ✓ синтезирующиеся в организме,

✓ и выполняющие функцию гормонов фосфорнокальциевого обмена, а не коферментов, —

к витаминам явно никакого отношения не имеют. Соответственно, название «витамин D» является всего лишь анахронизмом. Витаминами холекальциферолы были названы потому, что у некоторых детей в раннем возрасте наблюдается дефицит «витамина D», известный как рахит, как правило, вызванный недостаточной инсоляцией и алиментарными причинами. На самом деле, кальциферолы выполняют роль стероидных гормонов, регулирующих многие виды физиологической активности (см. главу «Жирорастворимые витамины с анаболическим эффектом» — «Кальциферолы»). Аналогично гормонами являются как сам ретинол (витамин А), так и его производные — ретиноиды. Ни ретинол, ни ретиноиды также не является коферментами. Не является коферментом и другой жирорастворимый витамин — токоферол.

Деление на «Жирорастворимые витамины с анаболическим эффектом» и на «Водорастворимые витамины с преимущественным влиянием на окислительный обмен» является условностью — больше дидактическим приемом, чем реальностью — и по другой причине: по сравнению с 50–ми годами, когда формировалась эта классификация, в настоящее время все более понятным становится, что выделение анаболических и катаболических процессов в чистом виде невозможно, поскольку анаболические эффекты не могут осуществляться без катаболических и наоборот.

Некоторые биологически активные вещества, ранее входившие в группу витаминов, например, содержащееся в ядрышках косточковых вещество амигдалин — витамин B_{17} (Амигдалин, Лаетраль, Летрил, Нитрозолид) — в настоящее время исключены из классификации и как витамины более не рассматриваются, поскольку незаменимость для организма таких веществ не была доказана. Тогда как потенциальная опасность, обусловленная присутствием в структуре циановой группы, оказалась достаточно вероятной.

Обнаружение органических веществ с витаминной активностью видимо еще не закончилось. В последнее время был обнаружен ряд веществ, проявляющих свойства витаминов, синтез которых в организме значительно ограничен. Поэтому для обеспечения полноценного течения физиологических процессов, регулируемых этими веществами, необходимо их внешнее поступление с пищей. Для человека таковыми являются холин, липоевая кислота, витамин B_{15} (пангамовая кислота), оротовая кислота, инозит, убихинон, парааминобензойная кислота, карнитин, линолевая и линоленовая кислоты. Недавно открыт еще один витаминный фактор, названный пирролохинолинохиноном. Однако в классификацию витаминов эти вещества не входят. Вся эта группа носит совершенно неадекватное название витаминоподобных средств. Неадекватность термина «вита-

миноподобные» обусловлена тем, что исходный термин «витамин» не является вполне определенным, границы его размыты.

Кроме органических веществ, имеющих коферментную активность, таковую проявляет ряд веществ неорганического происхождения, получивших название микроэлементы или атомовиты. Дефицит или избыток этих веществ (как металлов — Zn, Cu, Co, Mo, Mn и др., так и неметаллов — S, Se, I и др.) аналогично сопровождаются рядом стойких, характерных расстройств здоровья, излечиваемых приемом, либо увеличением выведения из организма соответствующего элемента. Наряду с витаминами эти вещества, входя в состав комбинированных профилактических средств, в классификацию витаминов не входят, не смотря на то, что область их биологической активности явно совпадает с витаминной. Более того, микроэлементов гораздо больше, чем витаминов.

Кроме официальной международной классификации, предложена классификация по физиологическому действию на организм. Авторы[1] выделили следующие группы витаминов:

1) повышающие общую сопротивляемость организма (A, C, B_1, B_2, PP);
2) антигеморрагические (C, P, K);
3) антианемические (C, B_{12}, фолиевая кислота);
4) антиинфекционные (A, C);
5) регуляторы зрения (A, B_2, C).

Как видим, в эту классфикацию входят далеко не все известные витамины. Кроме предложенных пяти групп, руководствуясь предложенным принципом можно выделить 6) «регуляторы клеточной пролиферации» (A, D, фолиевая кислота), 7) «регуляторы состояния кожи» (A, D, биотин, тиамин, пиридоксин, фолиевая кислота), 8) регуляторы состояния нервной системы (A, D, C, B_1, B_2, B_{12}, PP, фолиевая кислота).

Таким образом, следует сделать вывод, что в витаминологии сложилось состояние терминологического кризиса. И либо необходимо в очередной раз пересмотреть содержание термина «витамин», либо ретинол, токоферол и «витамин D» исключить из классификации и рассматривать их как самостоятельные регуляторные вещества.

До настоящего времени остается неясным, почему организм человека и многих животных испытывает потребность в витаминах (у каждого вида животных витаминами могут быть «свои» витамины). Предполагают, что это связано с утратой вследствие мутаций некоторых стадий синтеза коферментов, в то время как такие стадии сохранились без изменений у микроорганизмов и растений. Возможно, что наличие в пищевом рационе достаточного количества предшественников, необходимых для биосинтеза коферментов, а также готовых витаминов позволило «упростить» биохимизм организма, отказавшись от эндогенного синтеза веществ, в изобилии

[1] http://www.kirensky.ru/books/Book/Biochemistry/chapter_05.htm

присутствующих в пище. Возможно, что это реализация механизма регуляции численности популяций. Например, известно, что, в случае обильного размножения некоторых видов травоядных, в травах, которыми они в основном питаются, резко уменьшается содержание эстрогенов. Это явление приводит к резкому снижению числа зачатий и уменьшению популяции уже в следующем году. Более того, этот эффект наблюдается в том случае, если следующий год будет засушливым.

Любая регуляторная система, каковой являются витамины, должна иметь механизмы ограничения прямого действия, что необходимо для предупреждения гиперактивации. Поэтому в организме человека и растениях существуют специфические системы разрушения витаминов, что также вносит свою лепту в формирование витаминных дефицитов. Однако эти регуляторные системы также остаются недостаточно изученными.

ТЕРМИНОЛОГИЯ ПРЕДМЕТА

Термины **витамин** (от лат. vita — жизнь, amine — амины[2], то есть, амины жизни, или жизненно необходимые амины) и **авитаминоз** предложены польским биохимиком К. Функом в 1912 г, который сформулировал «теорию витаминов». Согласно этой теории такие заболевания, как бери-бери, пеллагра, рахит и цинга обусловлены отсутствием в пище важных питательных веществ. К. Функ считал, что все они являются аминами, и дал этой группе веществ название vitamine, что в дальнейшем послужило причиной терминологической путаницы.

В 1915 г Мак-Коллум и Дэвис, сотрудники Висконсинского университета, установили, что рост крыс зависит от двух факторов, которые они назвали фактор А и фактор В. Фактор В излечивал цыплят от бери-бери. В последующем оказалось, что фактор А не является амином. В 1920 г Джек Сесиль Драммонд предложил убрать «е» из слова «vitamine», потому что недавно открытый витамин С не содержал аминного компонента. В результате витамайны стали витаминами. Затем было установлено, что фактор В неоднороден и состоит из термолабильного, быстро разрушающегося при нагревании вещества, которое было названо B_1 и идентифицировано в последующем как тиамин, и термостабильного — B_2. Термостабильный фактор в свою очередь также оказался смесью аминов. Путаница была прекращена, когда название B_2 закрепилось за рибофлавином, B_3 за пантотеновой кислотой и B_6 за пиридоксином. Тем не менее, до настоящего времени в литературе можно встретить утверждения, что витамин B_2 это комплекс витаминов, включающий рибофлавин, фолиевую, никотиновую и пантотеновую кислоты.

[2] Термин амины имеет происхождение от греч.: ammonia – ἀμμωνιακόν – смолистая камедь

К настоящему времени термин «витамин» с химической точки зрения потерял свой смысл. *Поэтому под витаминами предложено понимать необходимые для нормальной жизнедеятельности органические низкомолекулярные соединения, синтез которых у организмов данного вида отсутствует или ограничен.* Отдельные витамины могут быть представлены группой близких по химической структуре веществ, способных в организме превращаться друг в друга, такие вещества называют **витамерами**.

Витамины характеризуются следующими, только им присущими, качествами:

✓ они не синтезируются организмом и поступают в небольших количествах алиментарным путем;

✓ проявляют выраженную регуляторную биологическую активность в малых дозах;

✓ при этом витамины не являются источником энергии или пластического материала.

Кроме того, в организме человека не синтезируется ряд аминокислот, называемых поэтому незаменимыми: валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, а для детей, дополнительно — аргинин и гистидин. В отличие от витаминов протеиногенные аминокислоты сами по себе регуляторами не являются.

Применение витаминов в отсутствии их дефицита является почти стопроцентным волюнтаризмом, поскольку их фармакологическая эффективность не доказана в прямых экспериментах (их просто не было!), а показания были разработаны «методом от обратного». То есть, поскольку дефицит витамина сопровождается поражением какого – либо органа или функции, то при похожем поражении этого органа или функции назначаем соответствующий витамин. Но в клинике эффективность витаминотерапии при заболеваниях, не обусловленных дефицитом витамина, никто, никогда не исследовал. Кроме того, в настоящее время злоупотребления витаминными препаратами настолько часты, что в литературе перестали упоминать симптоматику дефицита и подробно описывают симптоматику отравлений!

В то же время, назначение профилактических доз витаминов (дозы, обеспечивающие суточную потребность) с лечебными целями бессмысленно, поскольку это профилактические, а не лечебные дозы. При назначении лечебных доз, как правило, эффект реализуется не через коферментные, а какие-то другие, часто совсем не изученные механизмы, если только речь не идет о лечении глубокого витаминного дефицита. Поэтому необходимо более широкое изучение так называемых **некоферментных** функций витаминов, о которых упоминалось в ранних публикациях о витаминах[1], но внимание врачей и специалистов на некоферментных функциях витаминов не акцентировалось

В настоящее время патологией является не столько дефицит, сколько дисбаланс (**дисвитаминоз**) витаминов, однако симптоматика, клиника и

патогенность дисвитаминозов достаточно не изучены. Другая проблема — резкое снижение витаминов в промышленно-получаемых продуктах питания, что требует необходимость регулярного дополнительного приема витаминов в чистом виде (поливитаминно-минеральные комплексы), либо в виде БАД (биологически-активных добавок *к пище*) эффективность которых не доказана.

Мало изученным фактором полигиповитаминоза является снижение плодородия почв, в частности, вызванное проведенной в прошлом неадекватной химизацией сельского хозяйств. Широкое использование искусственных органических и неорганических удобрений, считавшееся благом и фактором высокой урожайности сельскохозяйственных культур, привело к изменению микробного состава почв, что вызвало уменьшение поступления в растения и их плоды витаминов, синтезируемых почвенными микробами. Выведение пород растений с укороченным вегетационным периодом и ускоренным вызреванием плодов, сопровождалось побочным эффектом: уменьшением накопления витаминов и микроэлементов в плодах за период развития. В результате, в используемой в настоящее время медицинской и кулинарной справочной литературе, созданной в 60–х гг, указано содержание витаминов, иногда в несколько раз превышающее реальное содержание в выращиваемых плодах. Например, если 50 лет назад для пополнения суточного количества витамина С достаточно было съесть половину апельсина, то сейчас для этого потребуется съесть несколько плодов.

Из результатов исследования, проведенного Калифорнийским университетом в Беркли было установлено, что из 6000 обследованных американцев 70% мужчин и 80% женщин ели пищу, включающую меньше двух третей рекомендуемой дневной нормы одного или более из 15 витаминов и минералов, считающихся незаменимыми для здоровья. То есть, пониженное содержание витаминов и микроэлементов в продуктах питания привело к формированию такого явления, как *скрытый голод*. При этом человек съедает достаточное по объему, содержанию белков, жиров, углеводов и суточному калоражу количество пищи, но остается голодным, и вынужден съедать еще для пополнения дефицита микронутриентов. Это явление приводит к заметному перееданию и развитию ожирения.

Умеренный дефицит нескольких витаминов одновременно стал общемировой проблемой, а в России, в связи с ситуацией хронического голода у больших групп населения (потребление менее 1800 Ккал/сут), стал национальным бедствием. Даже при достаточном суточном калораже, несбалансированное питание, и, в частности, витаминодефицитные состояния, рассматривается сегодня ВОЗ как проблема голодания; это оказывает прямое влияние на уровень заболеваемости и смертности всего населения. Более того, согласно данным, предоставляемым Институтом питания РАМН, даже сбалансированный рацион является дефицитным по основным витаминам на 20 – 30%. Эта ситуация усугубляется недостаточной

информированностью населения, отсутствием экономических возможностей и желания вести здоровый образ жизни.

Дефицит витаминов чаще полиэтиологичен. Встречается в виде множественных сочетаний недостатка нескольких витаминов, каждый из которых в данном конкретном случае может быть в большем или меньшем количестве. Поэтому клиническая картина витаминного дефицита значительно меняется. Основные, «малые», проявления этого состояния: быстрая утомляемость и частые простуды.

Под витаминной недостаточностью понимают патологическое состояние, обусловленное сниженной обеспеченностью организма тем или иным витамином или нарушением его функционирования в организме. Отсутствие, какого – либо из витаминов в пище ведет к недостаточному образованию в организме определенных жизненно важных ферментов и, как следствие, к специфическому нарушению обмена веществ. Различают первичные и вторичные причины дефицита витаминов, табл. 1.

Таблица 1.

Изменение потребности в отдельных витаминах и минералах в зависимости от характера питания

Характер питания	Потребность в витаминах и минералах
Преимущественно углеводное питание	увеличивается потребность в витаминах: B_1, B_6; и макро- микроэлементах: C, Zn, Cr, Ca, Mg, Pb, Al
Избыток белка в пище	увеличивается потребность в витаминах: B_2, B_6 и B_{12}; и макро- микроэлементах: Mg, Mn, Na, K
Недостаток белка в пище	нарушается превращение каротина в витамин А; увеличивается потребность в витаминах: B_2, C и PP; и макро- микроэлементах: Zn, Co, Fe, As, Cu, Cd, Pb, Al
Увеличение потребления витамина С	снижает потребность организма в витамине B_2.
При недостатке в пище витамина B_2	снижается уровень витаминов С и B_1 в тканях.

В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют три ее формы: авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальную обеспеченность витаминами (обозначаемую также как маргинальная или биохимическая форма витаминной недостаточности):

✓ **авитаминоз** — состояние практически полного истощения витаминных ресурсов организма, сопровождающееся возникновением симптомокомплекса, характерного и специфичного для дефицита того или иного витамина (например, цинга, пеллагра и др.);

✓ **гиповитаминоз** — состояние резкого, но не полного, снижения запасов витамина в организме, вызывающее появление ряда, в основном, мало специфических и не резко выраженных клинических симптомов (например, снижение аппетита и работоспособности, быстрая утомляемость и т.п.), а также некоторых более специфических микросимптомов;

✓ **субнормальная обеспеченность витаминами** — доклиническая стадия дефицита витаминов, проявляющаяся, как правило, нарушениями метаболических и физиологических реакций, в которых участвует данный витамин, а также отдельными клиническими микросимптомами.

Имеет смысл в самостоятельную форму выделять **дисвитаминоз,** под которым следует понимать нарушение количественного соотношения нескольких витаминов, что также может сопровождаться нарушением самочувствия в условиях повышенных психофизиологических нагрузок. О дисвитаминозе можно говорить, когда количество каждого из витаминов находится в физиологических пределах, но один или несколько из них обнаруживается в области нижней границы физиологической нормы, а другие — в области верхней. Это приводит к тому, что более активная вследствие большого количества кофактора ферментативная система получает субстрат от своих метаболических предшественников в недостаточном количестве. Это приводит к недостаточно адекватному физиологическому ответу. Проблема дисвитаминозов практически не исследована.

Причины дефицита витаминов делят на **первичные**:

✓ несбалансированное питание;

✓ недостаточное поступление витаминов с пищей вследствие однообразного лечебного питания патология желудочно-кишечного тракта, в том числе, синдром мальабсорбции;

и **вторичные**:

✓ нарушения функции печени;

✓ повышенная экскреция витаминов с мочой (увеличенный диурез);

✓ нарушение синтеза витаминов К и группы В в кишечнике;

✓ терапия антибактериальными препаратами;

✓ полное парентеральное питание;

✓ гемодиализ;

✓ врожденные дефекты метаболизма;

✓ нарушение биодоступности витаминов;

✓ повышение потребности при обычном уровне поступления (период интенсивного роста, беременность, лактация).

Основные группы риска по развитию витаминодефицитных состояний:

✓ дети и подростки в период наиболее интенсивного роста;

✓ лица, занимающиеся спортом (имеющие максимальные физические нагрузки);

✓ больные (острые инфекционные заболевания, патология сердечно-сосудистой системы, мочевой системы, желудочно-кишечного тракта и др.), длительно принимающие некоторые лекарственные препараты (антибиотики и др.);

✓ беременные и кормящие женщины;

✓ вегетарианцы;

✓ пожилые люди;

✓ дети и взрослые с низким социально-экономическим уровнем, а также страдающие алкогольной, никотиновой и наркотической зависимостью.

При несбалансированном питании потребность в витаминах также может меняться. Кроме того, менталитет наших сограждан в отношении собственного здоровья характеризуется фактическим отсутствием стереотипа самосохранительного поведения. Наблюдается выраженное фатальное отношение к собственному здоровью. Врачебные предупреждения о том, что такое поведение ведет к сокращению продолжительности жизни и ранней смерти у пациентов вызывает недоумение и смех. Наши люди убеждены, что проживут столько, «…сколько Бог дал…», и увеличить продолжительность жизни «таблетками» нельзя, потому, что «…таблетки это вредно». Популяционные исследования, проведенные Институтом питания РАМН выявили, что в России наблюдается крайне недостаточное потребление и все более нарастающий дефицит витаминов (А, группы В, С, Е) и ряда микроэлементов (железо, цинк, йод) у значительной части населения. Так, дефицит витаминов группы В выявляется у 30 – 40%, β-каротина — более чем у 40%, витамина С — у 70 – 90% обследуемых. При этом витаминный дефицит носит сочетанный характер и обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний период. Общую ситуацию можно рассматривать как массовый круглогодичный *полигиповитаминоз*.

Недостаточная обеспеченность и/или несбалансированное потребление жизненно важных микронутриентов является национальным бедствием России и всего пространства бывшего СССР, фактором постоянного отрицательного воздействия на здоровье, рост, развитие и формирование органо- и системогенеза во все возрастные периоды. Несбалансированное питание, и, в частности, витаминодефицитные состояния, рассматривается сегодня ВОЗ как проблема голодания; это оказывает прямое влияние на уровень заболеваемости и смертности всего населения нашей страны (Громова О. А., Намазова Л. С., 2003).

Обратная сторона дефицита витаминов — **гипервитаминоз:** болезненное состояние организма, вызванное избыточным потреблением одного или нескольких витаминов.

Вслед за витаминами были обнаружены вещества различной химической природы, либо вызывающие разрушение витаминов, либо вытесняющие их из метаболических путей. Этот класс веществ получил название **антивитамины.** В настоящее содержание этого термином следующее: *антивитамины — вещества, подавляющие активность или конкурирующие с витаминами, что приводит к нарушению биосинтеза ферментов и коферментов и другим нарушениям метаболизма.*

Антивитамины принято делить на две группы:

1) **изостерические,** или **конкурентные антивитамины,** — имеющие структуру, сходную со структурой нативного витамина, и оказывающие действие, основанное на конкурентных взаимоотношениях с ним;

2) **аллостерические**, или **не конкурентные антивитамины,** вызывают модификацию химической структуры витаминов (чаще разрушение), либо затрудняют их всасывание, либо транспорт, либо связывают витамины, что сопровождается снижением или потерей биологического эффекта витаминов.

Конкурентные антивитамины являются антиметаболитами и при взаимодействии с апоферментом образуют неактивный ферментный комплекс, что блокирует энзиматическую реакцию.

Не конкурентными антивитаминами могут быть ферменты и белки, вызывающие расщепление или связывание молекул витаминов, лишая их физиологического действия. К ним относятся, например, тиаминазы I (фермент рыб) и II (фермент растений), вызывающие распад молекулы витамина B_1, аскорбатоксидаза, катализирующая разрушение витамина С, белок авидин, связывающий биотин в биологически неактивный комплекс. Большинство этих антивитаминов применяют как лечебные средства со строго направленным действием на некоторые биохимические и физиологические процессы. Например, антагонисты витамина К: дикумарол, варфарин и тромексан используются в качестве противосвертывающих препаратов.

Хорошо изученными антивитаминами тиамина являются окситиамин, пири- и неопиритиамин, рибофлавина — атербин, акрихин, галактофлавин, изорибофлавин (все они конкурируют с витамином B_2 при биосинтезе коферментов ФАД и ФМН), пиридоксина — дезоксипиридоксин, циклосерин, изоникотиноилгидразид (изониазид), оказывающий антибактериальное действие на микобактерии туберкулеза. Антивитаминами фолиевой кислоты являются амино- и аметоптерины, витамина B_{12} — производные 2-аминометилпропанол-B_{12}, никотиновой кислоты — изониазид и 3-ацетилпиридин, парааминобензойной кислоты — сульфаниламидные препараты; все они нашли широкое применение в качестве противоопухолевых или антибактериальных средств, тормозя синтез белка и нуклеиновых кислот в клетках.

Может сложиться впечатление, что антивитамины это вещества искусственного происхождения. Однако это не так. Кроме тиаминаз, например, встречается такой фермент, как аскорбиназа, разрушающий аскорбиновую кислоту. Поэтому, если в среднем яблоке содержится до 70 мг аскорбиновой кислоты, то при употреблении его в пищу в результате взаимодействия аскорбиновой кислоты с аскорбиназой в организм поступает только 10 мг. За счет увеличения активности аскорбиназ количество этого витамина в картофеле при хранении резко снижается уже через два месяца.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что означает термин витамин?
2. Что означает термин витамер?
3. Что означает термин антивитамин?
4. Какие виды антивитаминов встречаются?
5. Что такое авитаминоз?
6. Что такое гиповитаминоз?
7. Что такое дисвитаминоз?
8. Что такое скрытый голод?
9. Что такое гипервитаминоз?
10. Насколько актуальна проблема авитаминозов?
11. Каковы основные причины дефицита витаминов?
12. Что такое первичный дефицит витаминов?
13. Что такое вторичный дефицит витаминов?
14. Какие группы людей наиболее подвержены развитию авитаминозов?
15. Как характер питания сказывается на количественных параметрах содержания витаминов и микроэлементов в организме человека?
16. Какие антибактериальные препараты, и при каких условиях, могут вызвать дефицит витаминов?
17. Может ли развиться авитаминоз при достаточном по калоражу питании?
18. Авитаминозы это единственный вид патологии, связанный с нарушением витамин – зависимых ферментативных систем?
19. Что такое коферментные функции витаминов?
20. Что такое некоферментные функции витаминов?
21. В каких случаях необходимо назначение витаминов в профилактических дозах?
22. Как классифицируют витамины?
23. Являются ли витамины пластическими веществами?
24. На что необходимо ориентироваться при подборе дозы витаминного препарата?

Задание

Подберите к предложенным фразам подходящие по смыслу пропущенные слова из нижеперечисленного списка.

1. Под … предложено понимать необходимые для нормальной жизнедеятельности органические низкомолекулярные соединения, синтез которых у организмов данного вида отсутствует или ограничен.
2. Витамины могут быть представлены группой близких по химической структуре веществ, способных в организме превращаться друг в друга, такие вещества называют …
3. … — состояние практически полного истощения витаминных ресурсов организма, сопровождающееся возникновением симптомокомплекса, характерного и специфичного для дефицита того или иного витамина (например, цинга, пеллагра и др.).

4. …, или конкурентные антивитамины, — имеющие структуру, сходную со структурой нативного витамина, и оказывающие действие, основанное на конкурентных взаимоотношениях с ним.
5. Аллостерические, или …, вызывают модификацию химической структуры витаминов (чаще разрушение), либо затрудняют их всасывание, либо транспорт, либо связывают витамины, что сопровождается снижением или потерей биологического эффекта витаминов
6. … — состояние резкого, но не полного, снижения запасов витамина в организме, вызывающее появление ряда, в основном, мало специфических и не резко выраженных клинических симптомов (например, снижение аппетита и работоспособности, быстрая утомляемость и т.п.), а также некоторых более специфических микросимптомов;
7. … — болезненное состояние организма, вызванное избыточным потреблением одного или нескольких витаминов.
8. Преимущественно углеводное питание … потребность в витаминах: B_1, B_6 и макро- микроэлементах: C, Zn, Cr, Ca, Mg, Pb, Al.
9. В самостоятельную форму выделяют …, под которым следует понимать нарушение количественного соотношения нескольких витаминов, что также может сопровождаться нарушением самочувствия в условиях повышенных психофизиологических нагрузок.
10. … — вещества различной химической природы, либо вызывающие разрушение витаминов, либо вытесняющие их из метаболических путей.
11. Увеличение потребления витамина С … потребность организма в витамине B_2.
12. … — вещества, подавляющие активность или конкурирующие с витаминами, что приводит к нарушению биосинтеза ферментов и коферментов и другим нарушениям метаболизма.
13. … обнаружили себя в организмах не своим присутствием, а своим отсутствием.
14. Пониженное содержание витаминов и микроэлементов в продуктах питания формирует … .
15. Название B_2 закрепилось за … .
16. Название B_3 закрепилось за … .
17. Название B_6 закрепилось за … .

Варианты ответов:
1. Антивитамин; 2. Авитаминоз; 3. Гиповитаминоз; 4. Витамер; 5. Дисвитаминоз; 6. Витамин; 7. Гипервитаминоз; 8. Изостерический; 9. Не конкурентный антивитамин; 10. Уменьшает; 11. Увеличивает; 12. Скрытый голод; 13. Рибофлавин; 14. Пиридоксин; 15. Пантотеновая кислота.

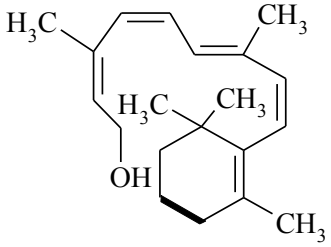
Ключ: 1. 6.; **2.** 4.; **3.** 2; **4.** 8; **5.** 9; **6.** 3; **7.** 7; **8.** 11; **9.** 5; **10.** 1; **11.** 10; **12.** 1; **13.** 6; **14.** 12; **15.** 13; **16.** 15; **17.** 14.

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ С АНАБОЛИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ

ВИТАМИН А

транс-9,13-Диметил-7-(1,1,5-триметициклогексен-5-ил-6)-нонатетраен-7,9, 11,13-ол

Синонимы: Аксерофтол[3], витамин A_1, ретинол, Afaxin, Alphalin, Alphasterol, Anavit, Avital, Axerol, Axerophtolum, Primavit, Viadenin, Vitaplex A, Vogan, Xerophthol, антиксерофтальмический витамин.



Брутто-формула: $C_{20}H_{30}O$
Молекулярная масса: 286,45
Растворимость: в липидах

Впервые обнаружен в 1912 г, строение установлено П. Каррером в 1931 г, синтез осуществлен О. Ислером в 1931 г.

Витамин А включает ряд близких по структуре соединений:

- ретиналь (ретинен, витамин А — альдегид);
- ретиноевая кислота (витамин А — кислота);
- ретиноиды;
- дегидроретинол (витамин A_2) — восстановлена связь, помеченная жирной линией на рисунке;
- ретинол (витамин А — спирт, витамин A_1, Аксерофтол);
- эфиры перечисленных веществ.

Доза: 0,001 и 0,01 г.

Суточная потребность[4]: 800ЕД, 0,0015 г.

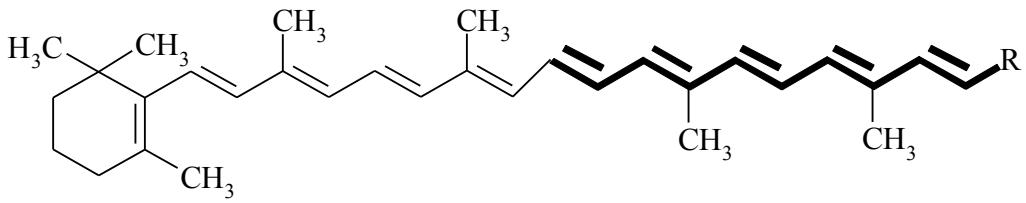
Алиментарный источник: печень млекопитающих, птиц и рыб, свежие овощи и фрукты, содержащие каротины (Daucus carota — морковь) — предшественники ретинола. Ретинол мо-

1831 Вакенродер выделяет оранжево-желтый краситель из моркови и называет его «каротин».
1876 Снелл в состоянии продемонстрировать, что куриную слепоту и ксенофтальмию можно вылечить, дав пациенту тресковый рыбий жир.
1880 В. Н. Лунин обнаруживает, что экспериментальные животные нуждаются не только в углеводах, жирах и белках, но выживают лишь при даче небольших количеств порошкового молока.
1887 Арно описывает присутствие каротинов в растениях.
1909 В. Штепп экстрагировал жизненно важное жирорастворимое вещество из молока.
1915 Мак Коллум устанавливает различия между «жирорастворимым А» и «жирорастворимым В».
1929 Активность витамина А β-каротина продемонстрирована в экспериментах на животных.
1931 Пол Каррер выделяет практически чистый ретинол из рыбьего жира макрели. П. Каррер и Р. Кун выделяют активные каротиноиды.
1946 Ислер предпринимает первый широкомасштабный промышленный синтез витамина А.
1984 Альфред Зоммер демонстрирует в Индонезии, что недостаточность витамина А является основной причиной детской смертности.

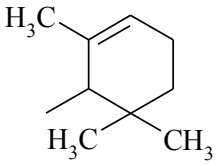
[3] Здесь и далее с прописной буквы даны коммерческие названия витаминов, являющиеся именами собственными.
[4] Более подробные сведения о суточной потребности в витаминах представлены в прил. 1.

жет образовываться в организме при окислительном расщеплении провитамина β-каротина. Ретинол и β-каротин накапливаются (кумулируют) в печени. Накопление ретинола обеспечивает 2-х летнюю потребность. Количественное содержание ретинола в продуктах питания показано в табл. 2.

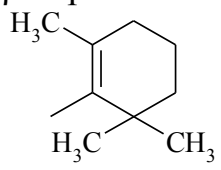
Физико-химические свойства: ретинол представляет собой растворимые в маслах сильно вытянутые кристаллы от белого, до темно-желтого цвета. β-Каротин — красные кристаллы ромбовидной формы. Ретинолы (A_1 и A_2) образуются при расщеплении 40-углеродного β-каротина или других каротиноидов, содержащих β-ионное кольцо (на рис. «каротиновая часть» выделена жирным). Витамин А образуется только в тканях животных.



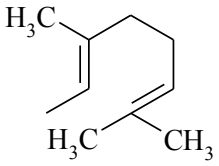
α-каротин R=



β-каротин R=



γ-каротин R=



Дефицит ретинола сопровождается:

✓ *метаплазией надпочечника*;

✓ *повреждением ЦНС* — задержка интеллектуального развития;

✓ *замедлением темпов физического развития* у детей — задержка роста, особенно костей;

✓ *атрофией сальных и потовых желез*;

✓ *поражением глаз* — гемералопия или куриная слепота, синдром Бито[5]; конъюнктивит, блефарит, кератит, кератомаляция, перфорация роговицы, эндофтальмит, слепота;

✓ *кожи и ее придатков* — мелкое отрубевидное шелушение, фолликулярный гиперкератоз на плечах, ягодицах, разгибательных поверхностях конечностей, сухость и ломкость волос, поперечная исчерченность ногтей, атрофия сальных и потовых желез, у детей — кератинирующая метаплазия (жабья кожа);

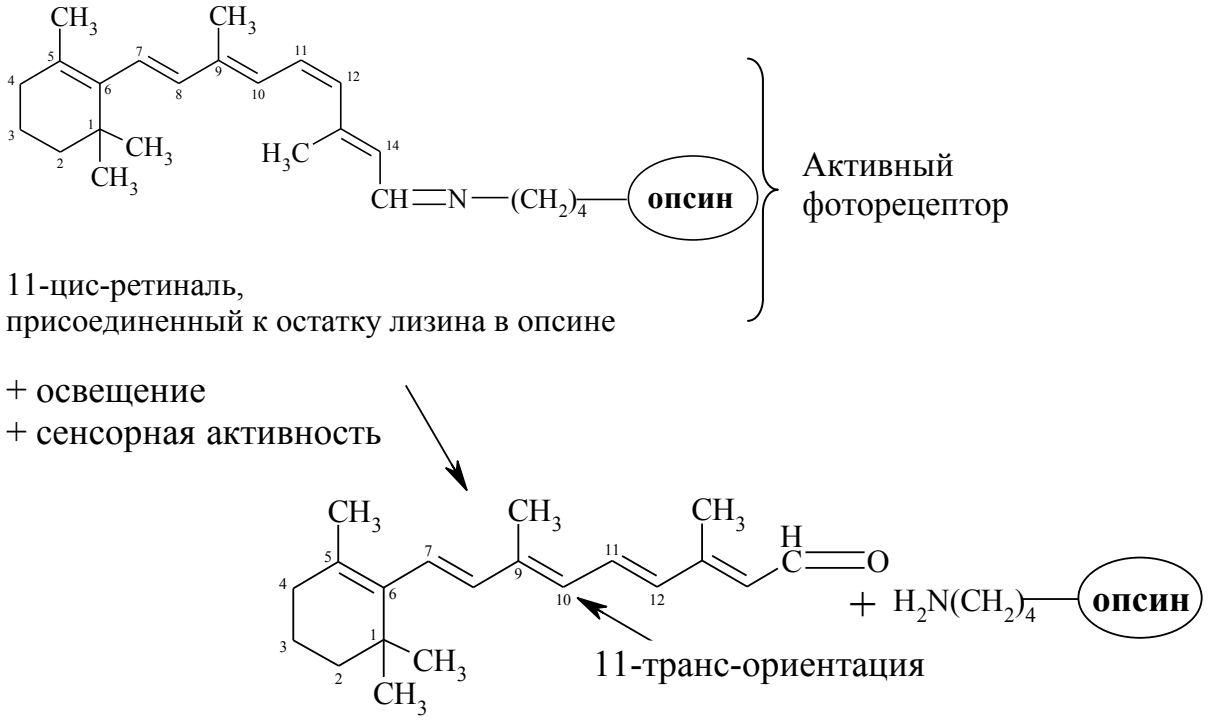
[5] Бито синдром (P. Bitot, 1822 – 1888, франц. врач) — сочетание эпителиальной ксерофтальмии с гемералопией; наблюдается при недостаточности витамина А. При синдроме Бито могут наблюдаться Искерского – Бито бляшки (К. К. Искерский, отеч. офтальмолог 19 в; син.: бляшки ксеротические, Искерского пятна) — очаги эпителиальной ксерофтальмии, расположенные на конъюнктиве глазного яблока кнаружи и кнутри от роговицы в виде треугольников сероватого или желтого цвета.

✓ *слизистых оболочек* — стоматиты, эрозии, метаплазия эпителия бронхов, мочевых путей, семенников;
✓ *желудочно-кишечного тракта* — гипоацидный гастрит, диарейный синдром;
✓ в связи с дефицитом витамина А возможно развитие железодефицитной анемии.

Глубокий дефицит сопровождается развитием болезни Дарье (фолликулярный гиперкератоз).

Дефицит ретинола может быть вызван следующими факторами:
✓ болезнь и инфекция, особенно корь, представляют угрозу для статуса витамина А и, соответственно, при недостаточности витамина А снижается сопротивляемость болезням;
✓ постоянный неумеренный прием алкоголя может нарушить запасы витамина А в печени;
✓ острая белковая недостаточность нарушает метаболизм витамина А; и, соответственно, чрезвычайно низкое количество жиров в рационе препятствует абсорбции витамина А и каротиноидов.

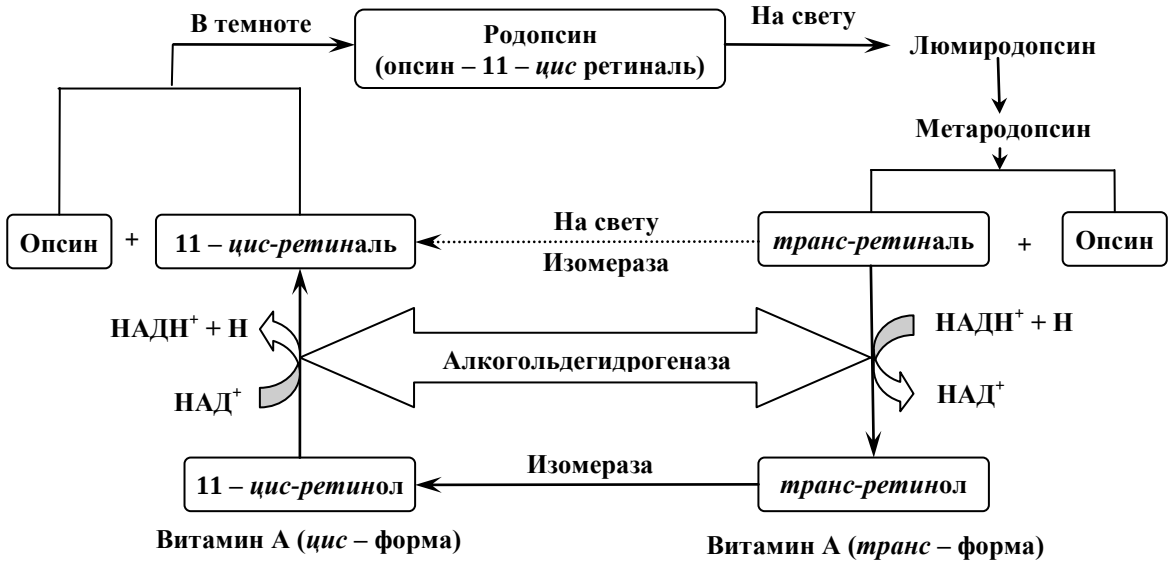
Коферментная функция[6]. Участвует в фоторецепции: ретинол (спирт) переходит в 11-*цис*-ретиналь (альдегид) и соединяется с опсином с образованием родопсина. Под действием фотона родопсин разрушается на люмиродопсин и метародопсин. Последний гидролизуется с водой с образованием 11-*транс*-ретиналя и опсина (подробнее см. на схеме).



[6] См. Приложение 2 «Витамины и их роль в ферментативных реакциях»

Закрученная *полностью — 11-транс-форма* ретиналя образуется за 200 фс![2] Выделяемая в этом процессе энергия служит индуктором потенциала действия в нейронах сетчатки. Родопсин (опсин), относящийся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками, состоит из семи трансмембранных спиралей. 11-*цис*-ретиналь связывается посредством образования Шиффовой связи с остатком лизина в спирали 7, при этом протонированное Шиффово основание стабилизируется отрицательно заряженным карбоксилат-ионом. Иононовое кольцо ретиналя связано с гидрофобным участком опсина посредством гидрофобного взаимодействия. Таким образом, в фиксации ретинального хромофора в участке связывания родопсина участвуют химические связи трех типов[2].

СХЕМА



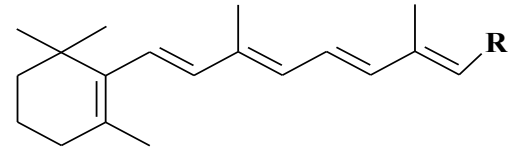
Некоферментные функции. Основная направленность действия витамина А на обмен веществ не выяснена. По-видимому, он участвует в окислительно-восстановительных процессах (за счет большого количества ненасыщенных связей). Имеются данные, что витамин А участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Часть биологических эффектов ретинола, возможно, связана с тем, что он образует шиффово основание с некоторыми белками. Все три формы витамина А: ретинол, ретиналь и ретиноевая кислота, — увеличивают число митозов эпителия и увеличивают в нем содержание кератогиалина. Предупреждают развитие гиперкератоза. Увеличивают пролиферацию, в том числе эритроцитов. В терапевтических дозах профилактируют развитие опухолей, однако, превышение доз индуцирует онкогенез. Производные ретинола (ретиноиды) выполняют гормональную функцию (см. ниже).

Прием во время беременности вызывает пороки развития ЦНС, глаз, неба, урогенитальную патологию. Ретиноиды, этретинат (К 0,01 – 0,025) используется для лечения пустулезной и эритродермической форм псориаза, следы обнаруживаются и через два года после приема, сильный терато-

ген. Рыбий жир, каротин (0,025), каротиноиды — служат источником витамина А, поскольку синтез ретинола из каротина происходит очень медленно, то риск передозировки меньше, но она возможна.

ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕТИНОИДЫ

Производные ретинола, ретиноиды — отдельный класс производных витамина А. Они структурно связаны с витамином А, содержащим четыре конъюгированные двойные связи (Рис. 1).



Циклическая концевая группа | Полиеновая цепь | **Полярная концевая группа**

Рис. 1. Молекулярная структура ретиноидов

In vivo витамин А в плазме может подвергаться обратимому превращению в ретиналь альдегид, который, в свою очередь, необратимо окисляется в полностью *транс*-ретиноевую кислоту. Под действием внутриклеточных изомераз некоторое количество полностью транс-ретиноевой кислоты в дальнейшем превращается в 9-*цис*-ретиноевую кислоту, 11-*цис*-ретиноевую и 13-*цис*-ретиноевую кислоту. Полностью *транс*-ретиноевая кислота в норме содержится в плазме здорового человека в концентрациях около 0,5 – 1,5 нг/мл (Рис. 2).

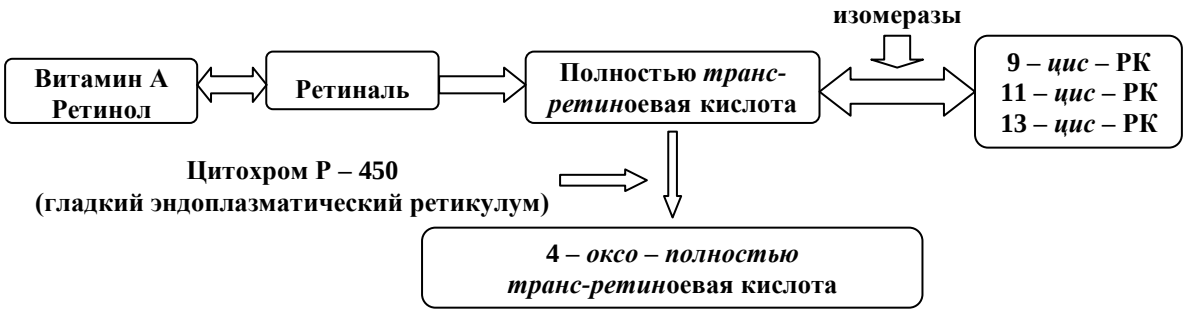


Рис. 2. Основные этапы внутриклеточного метаболизма ретиноидов

Молекула витамина А состоит из трех главных структурных компонентов: циклической концевой группы, полиеновой боковой цепи и полярной концевой группы (Рис. 1). Каждый из этих компонентов можно модифицировать, что дает возможность получения практически неограниченного числа ретиноидов, которые могут сильно отличаться от витамина А по своей токсичности, фармакологическому профилю и фармакокинетике. Из более 4000 исследованных к настоящему времени ретиноидов стадии кли-

нического применения достигли лишь несколько соединений, обладающих благоприятным терапевтическим индексом.

Их можно разделить на три следующие категории (Рис. 3):

• Ретинол

• Изомеры ретиноевой кислоты

✓ полностью *транс*-ретиноевая кислота — природный метаболит ретинола (лекарственный препарат — Весаноид®)

✓ 13-*цис*-ретиноевая кислота, или изотретиноин, применяющаяся для лечения заболеваний кожи (лекарственный препарат — Роаккутан)

✓ 9-*цис*-ретиноевая кислота, проходящая исследования в онкогематологии

• Моноароматические производные.

Два из них уже выпускаются в качестве препаратов для лечения заболеваний кожи: этретинат (Тигасон), ацитретин (Неотигазон).

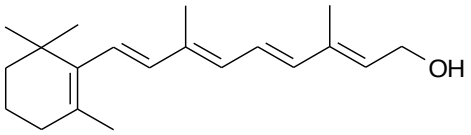
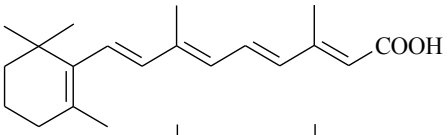
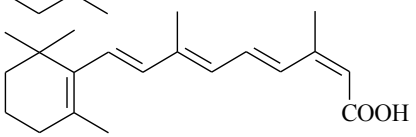
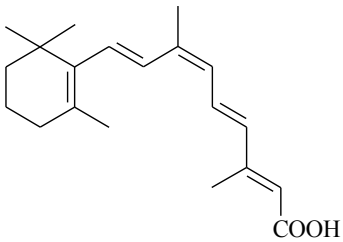
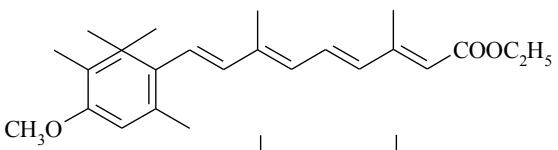
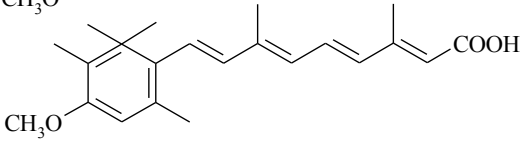
Ретиноиды[7]	**Стадия разработки**	**Структурная формула**	**Рецепторы**
РЕТИНОЛ (витамин А)	Выпускается как лекарственный препарат		Неизвестны
ИЗОМЕРЫ РЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ			
• третиноин (полностью *транс*-ретиноевая кислота)	Выпускается под названием «Весаноид®»		Семейство РРК
• изотретиноин (13-*цис*-ретиноевая кислота)	Выпускается под названием «Роаккутан»		Семейство РРК Семейство РРК+ РРХ
• 9-*цис*-ретиноевая кислота	В стадии изучения		
МОНОАРОМАТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ			
• этретинат	Выпускается под названием «Тигасон»		Семейство РРК
• ацитретин	Выпускается под названием «Неотигазон»		Семейство РРК

Рис. 3. Природные и синтетические ретиноиды

[7] (Производитель: Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд.)

В плазме ретинол связан с ретинолсвязывающим белком плазмы, а ретиноевая кислота — с альбумином. Вероятно, ретиноиды свободно диффундируют через клеточную мембрану и достигают ядра либо непосредственно, либо путем связывания со специфическими белками, например, цитоплазматическим ретинолсвязывающим белком или цитоплазматическим белком, связывающим ретиноевую кислоту, последний обеспечивает тонкую регуляцию количества активной ретиноевой кислоты.

Чтобы вызвать эффект, ретиноевая кислота в ядре должна специфически связаться с ядерным рецептором. Рецепторы ретиноевой кислоты принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов к стероидным и тиреоидным гормонам и 1,25-дигидроксихолекальциферолу. Аминокислотные последовательности доменов этих рецепторов, отвечающих за связывание с лигандом и ДНК, обладают высокой степенью гомологии.

Транспорт, механизм действия и рецепторы ретиноевой кислоты [6, 7]

В семействе рецепторов к ретиноевой кислоте описаны два подтипа — РРК и РРХ, которые различаются по степени аффинности к различным ретиноидам. Полностью *транс-ретино*евая кислота связывается только с РРК, в то время как 9-*цис-ретино*евая кислота связывается с РРК и РРХ, а 13-*цис-ретино*евая кислота не связывается ни с одним из этих рецепторов. Однако в процессе метаболизма последняя подвергается изомеризации в полностью *транс-ретино*евую кислот.

Активация ядерных рецепторов типа РРК происходит после связывания ретиноевой кислоты с так называемым доменом E/F молекулы рецептора. Активированные РРК связываются со специфическими сайтами ДНК, которые называются «элементами реакции на ретиноевую кислоту». Комплекс РРК с ретиноевой кислотой является фактором транскрипции, контролирующем экспрессию генов-мишеней. Идентифицированы шесть рецепторов к ретиноевой кислоте: РРК – a, b, y и РРХ – a, b, y, индуцирующие кодирование различных белков. Каждый рецептор может иметь свою собственную ткань-мишень. Поэтому i*n vitro* ретиноевая кислота вызывает многочисленные биохимические и метаболические изменения в тканях и часто они специфичны только для одного типа клеток, при этом наблюдается:

– модификация активности ферментов, участвующих в пролиферации или дифференцировке;

– связывание со структурными белками и модификация мембранных гликопротеинов;

– трансдукция сигнала и экспрессия мембранных рецепторов;

– модификация экспрессии генов или онкогенов путем регуляции либо транскрипции, либо посттранскрипционных процессов.

Процессы нормальной дифференцировки, развития клеток и индукция дифференцировки

Ретиноиды играют фундаментальную роль в эмбриональном развитии и нормальных процессах клеточной дифференцировки, пространственной

организации клеток в процессе развития позвоночных. Например, градиент концентрации ретиноидов отвечает за правильную ориентацию конечности у цыплят. Они крайне важны для дифференцировки тканей у взрослых, кроветворных клеток.

С конца 1970-х гг. хорошо известно, что ретиноиды, главным образом, полностью *транс-ретин*оевая кислота, индуцируют дифференцировку ряда малигнизированных линий клеток человека, являются мощными и наиболее изученными индукторами клеточной дифференцировки. *In vitro* ретиноевая кислота влияет на клетки миелолейкозов человека. У человека злокачественные кроветворные клетки после индукции ретиноидами дифференцируются:

– клетки HL-60 — в гранулоциты;

– клетки U-937 — в моноциты;

– клетки APL NB4, несущие хромосомную транслокацию t(15; 17), — в миеломоноцитарноподобные клетки.

Пролиферация, подавление пролиферации и антиангиогенные эффекты[6, 7]

Ретиноиды подавляют пролиферацию злокачественных клеток. Оказываемый ими антипролиферативный эффект носит либо прямой характер, либо является следствием дифференцировки клеток, в результате которой они теряют способность к пролиферации. Прямой антипролиферативный эффект полностью *транс-ретин*оевой кислоты был показан на ряде линий злокачественных клеток, полученных из карциномы молочной железы человека, меланомы, сквамозноклеточной карциномы головы и шеи, легких, шейки матки и вульвы. Ретиноиды значительно уменьшают ангиогенный потенциал ряда линий клеток, тем самым, подавляя образование новых сосудов, необходимых для инициации и поддержания роста опухоли.

Ретиноиды могут индуцировать перепрограммирование клеток при онкологических заболеваниях[6, 7]

Злокачественный процесс — результат нарушения равновесия между процессами пролиферации и дифференцировки клеток.

Пролиферация раковых клеток возникает вследствие изменения или непрерывной активации генов (онкогенов), кодирующих факторы роста, рецепторы к факторам роста, мембранные трансдукторы сигнала или регуляторы экспрессии генов. Опухолевые клетки теряют способность к окончательной дифференцировке и характеризуются неконтролируемым размножением.

Исходя из этого, возможны два подхода к устранению злокачественного процесса:

– индукция дифференцировки

– подавление пролиферации.

Полностью *транс-ретин*оевую кислоту использовали в эксперименте на животных для воздействия на различные опухоли, вызванные химиче-

скими канцерогенами. Было доказано, что полностью *транс*-ретиноевая кислота обладает химиопрофилактическим и химиотерапевтическим действием на доброкачественные и злокачественные эпителиальные опухоли.

Все *транс-ретин*оевые кислоты (этретинаты) вызывают ремиссию у больных острым промиелоцитарным лейкозом. Механизм действия связан с индукцией окончательной дифференцировки, при которой лейкемические промиелоциты теряют способность к пролиферации. Развитие острого промиелоцитарного лейкоза связано с ct(15;17) хромосомной транслокацией, которая разрывает ген для ядерного α-рецептора ретиноевой кислоты и вносит его в ген, называемый PML. В результате происходит образование дефектных α-рецепторов ретиноевой кислоты. Изотретиноин используют как вспомогательное химиотерапевтическое средство, для профилактики рецидивов у больных чешуйчато-клеточной карциномой головы и шеи.

Ретиноиды и цитокины[6, 7]

Интерфероны значительно усиливают эффект индукции дифференцировки, а также антипролиферативное действие ретиноидов. Эта комбинация может оказаться терапевтически целесообразной, обладая более высокой клинической эффективностью, что позволяет уменьшить дозы обоих препаратов, побочные эффекты и резистентность опухоли к химиотерапии, развивающуюся в ходе лечения. Интерлейкины, например ИЛ-1 и ИЛ-4, также усиливают дифференцирующие эффекты ретиноидов

Колониестимулирующий фактор гранулоцитов (Г-КСФ) увеличивает дифференцирующую активность ретиноидов. При назначении ретиноидов в сочетании с Г-КСФ отмечается выраженное потенцирование дифференцирующего эффекта.

Ретиноиды и аналоги витамина D[6, 7]

Комбинации аналогов витамина D с ретиноидами оказывает синергичное действие, усиливая индукцию дифференцировки малигнизированных кроветворных клеток у человека. Аналоги витамина D обладают синергизмом с ретиноидами также в отношении подавления пролиферации малигнизированных эпителиальных клеток человека.

Клиническое применение ретиноидов при опухолевых заболеваниях[6, 7]

Клиническое применение ретиноидов пока ограничивается несколькими показаниями:

✓ **профилактика рака** — на основании доклинических данных были успешно выполнены исследования по профилактике нескольких типов опухолевых заболеваний:

- базальноклеточной карциномы кожи;
- сквамозноклеточной карциномы кожи;
- второй первичной карциномы головы и шеи;
- поверхностных опухолей мочевого пузыря;

✓ **лечение предраковых состояний —** ретиноиды хорошо подавляют ряд предраковых заболеваний, в частности, предраковые заболевания кожи, полости рта, гортани, шейки матки и вульвы;

✓ **лечение опухолевых заболеваний —** показана эффективность монотерапии ретиноидами или их применения в комбинированной терапии при различных видах опухолей:

- базальноклеточной карциноме кожи;
- сквамозноклеточной карциноме кожи;
- кожной Т-клеточной лимфоме;
- остром промиелоцитарном лейкозе;
- карциноме шейки матки.

ОТРАВЛЕНИЕ РЕТИНОЛОМ

Острое отравление у *детей грудного возраста* протекает с повышением спинномозгового давления без изменения состава ликвора. Выпячивания родничков и увеличение объема головы у детей грудного возраста, сильная рвота без менингеальных знаков, но с расстройством функций черепно-мозговых нервов. На коже экзантемы и петехии, связанные с понижением образования протромбина и повышением гепариновой активности. Ликворная гипертензия через 1–2 дня исчезает спонтанно или после люмбальной пункции. *У взрослых* острое отравление проявляется тяжелой головной болью, сонливостью, диплопией, в тяжелых случаях — судороги и сердечная недостаточность.

Хроническое отравление протекает и у детей и у взрослых одинаково. Наблюдается раздражительность, бессонница, головная боль, апатия, парестезии. Сухость, истончение и трещины кожи на ладонях и ступнях, алопеция и себорея. Болезненные твердые кортикальные гиперостозы на руках, ногах и стопах, сопровождающиеся резкой болезненностью, вызывающие расстройства походки, что связано с увеличением остеокластной резорбции. Развивается гиперкальциемия. Увеличение селезенки и печени.

Лечение: отмена ретинола и назначение эргокальциферола, глюкокортикоидов, токоферола, тиреоидина.

Выведение из организма. Каротин, ретинол и ретиноиды накапливаются в печени, выводятся с желчью.

Измерение. До недавнего времени активность витамина А в пище выражали в международных единицах (МЕ). Однако, подсчитать общую активность витамина А в рационе в терминах МЕ сложно, поскольку абсорбция и трансформация каротиноидов различна по сравнению с ретинолом. В целях стандартизации измерения витамина А было принято решение оценивать активность витамина А в новых единицах, именуемых эквивалентами ретинола или RE. Согласно определению один эквивалент ретинола равен = 1 мкг ретинола = 6 мкг β-каротина; 1 RE = 12 мкг других каротиноидов провитамина А = 3,33 МЕ активности витамина А у ретинола = 10 МЕ активности витамина А у β-каротина.

Количественное определение ретинола колориметрическим методом можно осуществить с помощью раствора треххлористой сурьмы в хлороформе (метод Карра-Прайса). Интенсивность образующегося синего окрашивания пропорциональна содержанию ретинола. Недостатком этого метода является неустойчивость развивающейся окраски, затрудняющая определение. Второй колориметрический способ — реакция ретинола с HCl в 1,3-дихлор-2-пропаноле. Соединение, полученное в результате этой реакции, имеет розово-фиолетовую окраску.

Для количественного определения веществ, обладающих А-витаминной активностью, может быть использован метод прямой спектрофотометрии, основанный на способности этих соединений к избирательному светопоглощению на разных длинах волн в ультрафиолетовой области спектра. Метод прямой спектрофотометрии наиболее простой, быстрый, достаточно специфичный и дает хорошие результаты при определении содержания витамина А и каротина в объектах, не содержащих примесей, обладающих поглощением в той же области спектра. Если есть мешающие определению вещества, то этот метод может быть использован в сочетании со стадией хроматографического разделения.

Кроме того, концентрации ретинола и ретинолсвязывающего белка в плазме и печени могут быть определены с помощью жидкостной хроматографии высокого давления, которая дает возможность точно, быстро и с высокой воспроизводимостью определять по отдельности различные метаболиты витамина А.

При концентрации витамина А в плазме выше 0,7 мкмоль/л (20 мкг/дл) недостаточности его быть не может, но если концентрация ниже 0,7 мкмоль/л, то проявляется недостаточность. Содержание витамина А в 100 мл крови в количестве менее 10 мгк свидетельствует о недостаточном, 10-19 мкг — о низком, 20-50 мкг — о приемлемом и свыше 50 мкг — о высоком содержании его в крови.

Задание: пользуясь сведениями о суточной потребности в ретиноле и табл. 2, попытайтесь рассчитать и составить свой суточный рацион при 50%–х потерях при кулинарной обработке. Данные занесите в таблицу:

Продукт, название и масса	Количество продукта питания в г, в котором содержится потребное количество витамина:										
	A	B_1	B_2	B_3	B_5	B_6	B_9	B_{12}	H	N	C
1, 2, 3 … n											
Σ=суточной дозе витамина											

которую вы заполните по мере чтения книги, после чего подсчитайте суточный объем пищи, который вы будете должны съесть. Сделайте выводы.

Таблица 2.

Содержание витамина А в продуктах питания
(мг/100 г продукта)

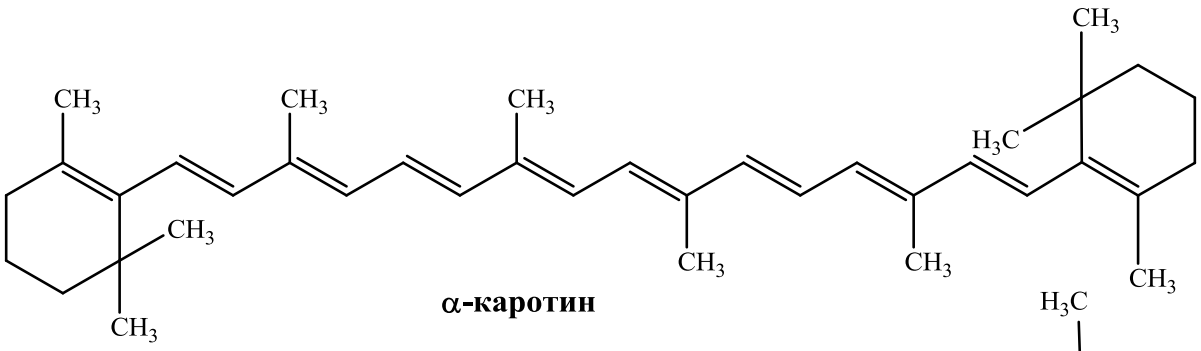
Продукт	**Ретинол**	**Продукт**	**Ретинол**	**Продукт**	**Ретинол**	**Продукт**	**Ретинол**
Печень говяжья	8,2	Печень трески	4,4	Маргарин «Экстра»	1,5	Масло сливочное	0,59
Масло сливочное диет.	0,43	Масло бутербродное	0,4	Масло крестьянское	0,4	Сливки сухие	0,35
Сыр «Чеддер»	0,3	Сыр «Российский»	0,26	Сыр «Рокфор»	0,25	Яйцо куриное	0,25
Сердце говяжье	0,23	Сметана, 30% жирн.	0,23	Почки говяжьи	0,23	Сыр «Пошехонский»	0,23
Сыр «Голландский»	0,21	Сыр плавленый	0,15	Сливки, 20% жирн.	0,15	Молоко сухое цельное	0,13
Брынза	0,1	Сыр «Прибалтийский»	0,1	Творог жирный	0,1	Кура	0,07
Мороженое сливочное	0,06	Сливки, 10% жирн.	0,06	Молоко сгущенное с сах.	0,04	Молоко сгущенное стерил.	0,04
Сухари сливочные	0,038	Печенье сахарное	0,038	Молоко коровье	0,03	Майонез «Провансаль»	0,02
Ацидофилин	0,02	Простокваша	0,02	Какао-порошок	0,02	Кефир жирный	0,02
Маргарин сливочный	0,02	Какао с молоком	0,018	Кофе с молоком	0,011	Колбаса докторская	0,01
Треска	0,01	Молоко сухое обезжир.	0,01	Мясо кролика, ставрида	0,01	Майонез столовый	0,01

Опорные вопросы для самоподготовки

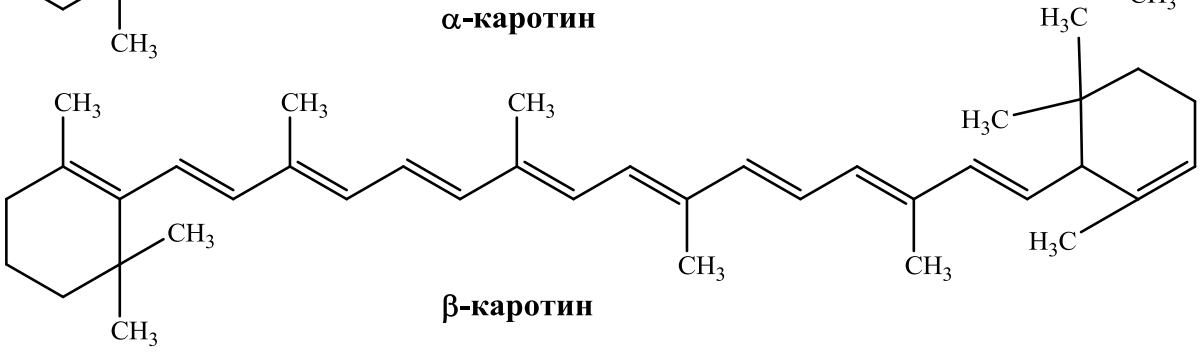
1. Что собой представляет витамин А?
2. Какие продукты являются алиментарным источником витамина А?
3. Способен ли витамин А, как жирорастворимое вещество к накоплению в организме?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците витамина А?
5. Какие симптомы наблюдаются при отравлении витамином А?
6. Как лечить отравление витамином А?
7. Какие коферментные функции выполняет витамин А?
8. Какие некоферментные функции выполняет витамин А? Что такое ретиноиды?
9. Как классифицируют ретиноиды?
10. Как ретиноиды реализуют некоферментные функции?
11. Какие физиологически функции выполняют ретиноиды?
12. Используют ли ретиноиды для лечения злокачественных опухолей?
13. Как сочетаются ретиноиды с другими препаратами для лечения злокачественных опухолей?
14. Есть ли другие показания для применения ретиноидов?
15. Как применяют и дозируют ретинол?
16. Как соотносится активность нативного ретинола в международных единицах с активностью фармацевтических форм в граммах?
17. Каковы показания к назначению ретинола?
18. Каковы противопоказания к назначению ретинола?
19. Какова клиническая картина отравления ретинолом у детей?
20. Какова клиническая картина отравления ретинолом у взрослых?
21. Какие мероприятия проводятся при отравлении ретинолом?
22. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита ретинола?
23. Как ретинол выводится из организма?
24. Пользуясь табл. 2 «Содержание витамина А в продуктах питания» найдите продукты питания с максимальным и минимальным содержанием ретинола.
25. В каких условиях нарушается переход каротина в ретинол?
26. Содержится ли ретинол в растениях?
27. Что такое ретиноидные рецепторы? Приведите примеры.
28. В каких условиях нарушается всасывание каротина и ретинола в кишечнике?
29. Возможен ли обратный переход ретинола в каротин в животных организмах?
30. Какие функции выполняет полиеновая цепь ретиноидов?

КАРОТИНОИДЫ

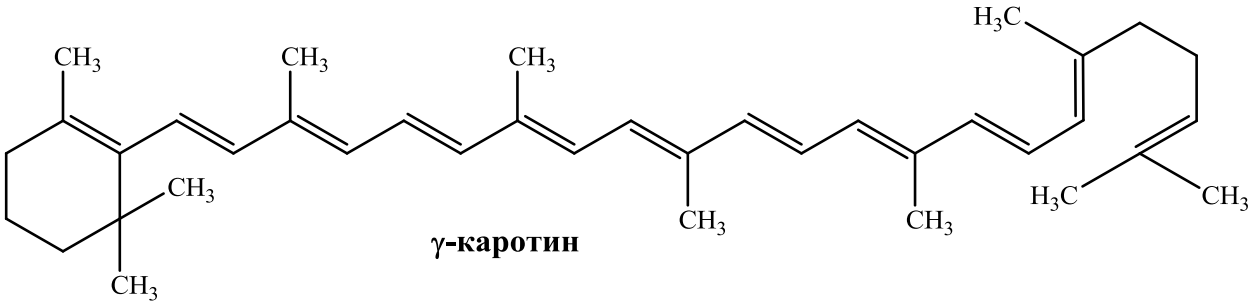
2,2`-((1,*E*,3*E*,5*E*,7*E*,9*E*,11*E*,13*E*,15*E*)-3,7,10,14-тетраметилгексадека-1,3,5,7,9,11,13,15-октаен-1,16-диел)бис(1,3,3-триметициклогекс-1-ен



α-каротин



β-каротин



γ-каротин

Брутто-формула: $C_{38}H_{54}$
Молекулярная масса: 510,84
Растворимость: в липидах

Известно три изомера каротина, имеющих одинаковую химическую формулу, но разную конфигурацию молекул, что и определяет их свойства. Наибольшую физиологическую активность имеет β-каротин. α- β- и γ-Каротины являются представителями большой группы природных каротиноидов, которых насчитывается свыше 600. Два концевых фрагмента (**β-кольца**) молекулы β-каротина структурно идентичны. Молекула α-каротина со-

1831 Вакенродер обнаруживает оранжевые и желтые пигменты в моркови и придумывает новый термин «каротин».
1847 Цейс дает более подробное описание каротина.
1866 Арно с коллегами классифицируют каротин как углеводород.
1887 Арно описывает широкое распространение каротина в растениях.
1907 Вилстаттер и Миг устанавливают молекулярную формулу каротина, молекулу, состоящую из 40 атомов углерода и 56 атомов водорода.
1914 Палмер и Эклз обнаруживают присутствие каротина и ксантофиллов в плазме крови человека.
1919 Стинбок (Университет штата Висконсин) устанавливает связь между желтыми пигментами растений (β-каротином) и витамином А.
1929 Мур демонстрирует, что β-каротин превращается в бесцветную форму витамина А в печени.

держит два концевых циклических фрагмента, отличающихся расположении-ем двойной связи в кольце. Один из концевых фрагментов называется **β-кольцо**, идентичное β-кольцу β-каротина, другой называется **ε-кольцо.** У γ-каротина ε-кольцо разомкнуто. Каротиноиды — пигменты от желтого до красного цвета. Около 50 каротиноидов воспроизводят активность витамина А и поэтому их относят к числу каротиноидов, являющихся провитамином А. β-Каротин — наиболее распространенный и наиболее эффективный провитамин А в продуктах питания. Теоретически одна молекула β-каротина может расщепляться на две молекулы витамина А. Однако в организме β-каро-тин только частично превращается в витамин А, а оставшаяся часть накапливается в неизменном виде. Более того, доля β-каротина, метаболизирующегося в витамин А, контролируется его статусом, что профилактирует возможность отравления, вызванной избытком витамина А.

Суточная доза: от 1,5 мг (США), до 6 мг.

Алиментарный источник: источниками β-каротина являются ярко – желтые/оранжевые овощи и фрукты и темно-зеленые листовые овощи:

✓ желтые/оранжевые овощи и фрукты — морковь, батат, тыква, кабачки, абрикосы, дыня мускусная, папайя, манго, карамболь, нектарин, персики;

✓ темно-зеленые листовые овощи — шпинат, брокколи, салат эндивий, капуста, цикорий, салат эскариоль, кресс водяной зеленые листья свеклы, репы, горчицы, одуванчика лекарственного;

1931 Независимо друг от друга Р. Кун и П. Каррер обнаружили в каротине два четко отличающиеся друг от друга компонента: α-каротин, отклоняющий свет, и β-каротин, не отклоняющий света. Два года спустя Кун открыл третий вид — γ-каротин.

1931 Кэррер с коллегами (Швейцария) устанавливают структуру β-каротина и витамина А

1939 Вагнер с коллегами предполагают, что превращение β-каротина в витамин А происходит в слизистой кишечника.

1950 Ислер с коллегами разрабатывает метод синтезирования β-каротина.

1966 Совместная экспертная комиссия ВОЗ (FAO/WHO) по пищевым добавкам разрешила использование β-каротина в продуктах.

1972 Технические требования по использованию β-каротина в продуктах предусмотрены в Своде правил США по изготовлению пищевых химических препаратов.

1978 Каротин определяется как «GRAS» что означает, что данный ингредиент «повсеместно признан безопасным» и может употребляться в качестве пищевой добавки или с целью витаминизации продуктов.

1981 – 82 β-Каротин/каротиноиды признаны важнейшими факторами (независимо от их А–провитаминной активности), потенциально снижающими риск развития определенных видов раковых заболеваний. Р. Долл и Р. Пето: «Действительно ли получаемый с пищей β-каротин может снизить вероятность развития раковых заболеваний у человека?» (в журнале Nature, 1981). Р. Шекель и др. «Получаемый с пищей витамин А и риск развития раковых заболеваний в исследовании по электричеству» (в журнале Lancet, 1981). «Диета, питание и рак» (1982): Обзор Американской Академии наук: потребление пищи с высоким содержанием каротиноидов снижает риск развития определенных видов раковых заболеваний

1982 Крински и Денек демонстрируют взаимодействие между кислородом и радикалами кислорода с каротиноидами.

1983 – 84 Национальный институт рака (США) начинает широкомасштабные клинические исследования с использованием β-каротина в качестве добавок и в комбинации с другими питательными элементами.

1984 Показано, что β-каротин является эффективным антиоксидантом in vitro.

1988 Поскольку огромное число эпидемиологических исследований подтверждают возможность уменьшения числа раковых заболеваний при увеличении потребления β-каротина с пищей, Национальный институт рака (США) выпускает сборник рекомендаций по организации питания, в котором советует американцам больше включать в свой дневной рацион овощей и фруктов.

✓ другие овощи и фрукты, являющиеся хорошими источниками β-каротина — аспарагус, зеленый горошек, кислые сорта вишен, слива домашняя. Количественная суточная потребность в β-каротине показана в табл. 3.

Биологические функции. β-Каротин проявляет собственную, выраженную биологическую активность, не связанную с ретиноидами, к таковым можно отнести антиоксидантное действие, что, возможно, профилактирует опухолевый рост и процессы, связанные с, так называемым, окислительным стрессом. Возможно β-каротин снижает риск развития ишемической болезни сердца.

β-Каротин и ретиноиды рассматриваются как наиболее древний механизм переноса электронов в дыхательной цепи[3]. В частности возрастным нарушением клеточного дыхания объясняют накопление в клетках так называемого липофусцина, который считается липидом старения. Однако большая часть липофусцина представляет собой β-каротин и ретиноиды, что, возможно, является приспособительной реакцией в условиях возрастного снижения активности ферментов дыхательной цепи. Аналогичный эффект (накопление липофусцина) наблюдается у людей и животных, попавших в условиях высокогорья в процессе адаптации[3].

У пациентов с аномальными реакциями кожи на солнечный свет (например, эритропоэтическая протопорфирия) β-каротин оказывает фотозащитное действие.

У растений каротины выполняют три основные функции: фотозащитную (защищают хлорофилл и другие уязвимые компоненты фотосистем от светового «перевозбуждения»), светособирающую (что позволяет растениям поглащать свет в синей области спектра), а также служат структурными элементами фотосистем. Каротиноиды поглощают свет с длиной волны 280–550 нм (зеленая, синяя, фиолетовая, ультрафиолетовая области). Чем больше в молекуле сопряженных двойных связей, тем больше длина волны поглощаемого света. Соответственно меняется и окраска пигмента. Каротиноиды, имеющие 3–5 двойных связей, бесцветны, поглощают свет в ультрафиолетовой области. ξ-Каротин (7связей) имеет желтую окраску, нейроспорин (9 связей — оранжевую, ликопин (11 связей) — оранжево-красную. Расщепление каротинов на молекулы ретинола происходит в кишечнике под действием β-каротиндиоксигеназы в присутствии молекулярного кислорода. β-Каротин содержит два β-иононовых кольца и при распаде из него образуются две молекулы ретинола. При окислительном распаде α- и γ-каротинов образуется по одной молекуле ретинола, поскольку они содержат по одному β-иононовому кольцу. Образовавшиеся молекулы ретиналя под действием специфической кишечной редуктазы восстанавливаются в ретинол. Усвоение каротинов и ретинола зависит от содержания в пище липидов и выделения свободных желчных кислот.

Измерение. Обычно активность витамина А β-каротина выражали в международных единицах (МЕ; 1 МЕ = 0,60/мкг всего транс β-каротина).

Однако данный переводной коэффициент не учитывает незначительной биологической ценности каротиноидов у человека. Так, экспертный комитет ВОЗ (FAO/WHO Expert Committee) предложил выражать активность провитамина А в эквивалентах ретинола (RE): 1 мкг ретинола = 6 мкг β-каротина; 1 RE = 12 мкг других каротиноидов провитаминов А. Количественное содержание определяют методом хроматографии на колонке. Для этого α-, β-, и γ-каротины извлекают 96% этиловым спиртом, либо ацетоном, а затем переводят их в бензин, либо петролейный эфир. Из бензинового раствора удаляют каротиноидные пигменты методом хроматографической адсорбции на колонке с оксидом алюминия или магния. Количество каротина в очищенном бензиновом растворе определяют колориметрически по интенсивности желтой окраски. В качестве эталона сравнения используют раствор азобензола, стандартизированный по чистому каротину.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет каротин?
2. Имеет ли каротин собственную биологическую активность?
3. Какие продукты являются алиментарным источником каротина?
4. Способен ли каротин, как жирорастворимое вещество к накоплению в организме?
5. Какая связь между ретинолом и каротином?
6. Какие симптомы наблюдаются при дефиците каротина?
7. Возможно ли отравление каротином?
8. Какова биологическая роль каротина?
9. Заменяет ли каротин ретинол и ретиноиды?
10. Какова роль каротина в биоэнергетике клетки и ее адаптации к гипоксии?
11. Чем различаются α-, β- и γ-каротины?
12. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита каротина?
13. Как каротин выводится из организма?
14. Пользуясь таблицей «Содержание каротина в продуктах питания» найдите продукты питания с максимальным и минимальным содержанием каротина.
15. Содержится ли каротин в организмах животных?
16. Какие функции выполняет полиеновая цепь каротина?

Задание: пользуясь табл. 3 и эквивалентами ретинола откорректируйте ранее рассчитанные вами суточные количества ретинола и суточное потребление продуктов питания. Новые данные занесите в графу витамин А.

Таблица 3.

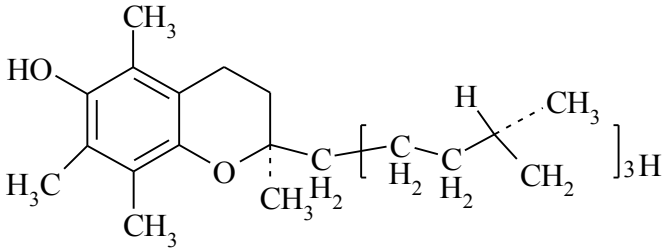
Содержание каротина в продуктах питания
(мг/100 г продукта)

Продукт	Каротин	Продукт	Каротин	Продукт	Каротин	Продукт	Каротин
Облепиха	10,0	Рябина садовая	9,0	Шиповник сухой	6,7	Черемша	4,2
Шиповник свежий	2,6	Перец сладкий красный	2,0	Петрушка	1,7	Тыква	1,5
Укроп	1,4	Томаты грунтовые	1,2	Морковь желтая	1,1	Печень говяжья	1,0
Перец сладкий зеленый	1,0	Сок томатный	0,5	Персики	0,5	Горошек зеленый	0,4
Дыня	0,4	Капуста брюссельская	0,3	Масло сливочное	0,2	Сыр	0,17
Сметана, 30% жирн.	0,15	Капуста краснокочанная	0,1	Капуста кольраби	0,1	Арбуз	0,1
Омлет натуральный	0,09	Сыр плавленый	0,08	Огурцы соленые	0,06	Яйцо куриное	0,06
Огурцы грунтовые	0,06	Капуста белокочанная	0,06	Брынза	0,06	Сливки, 20% жирн.	0,06
Творог жирный	0,06	Апельсины	0,05	Орехи грецкие	0,05	Треска	0,03
Земляника, яблоки зимние	0,03	Мороженое сливочное	0,03	Сливки, 10% жирн.	0,03	Яблоки сушеные	0,02

ВИТАМИН Е

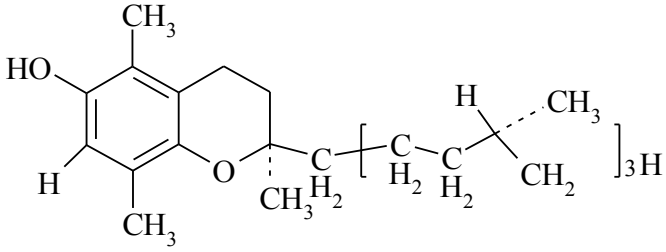
6-Ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-хроман

Синонимы: α-токоферол (от греч. τοχοζ — роды и лат. phero- — носить, ol- — спирт), Ecoferol, Egevit, антистерильный витамин, витамин размножения.

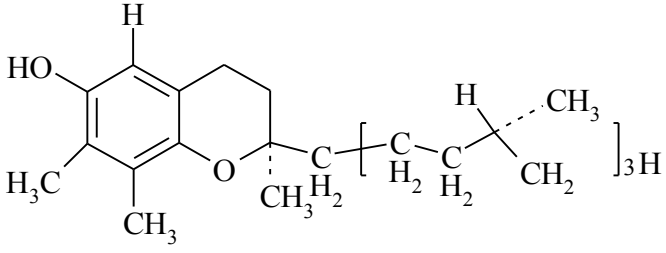


Брутто-формула: $C_{31}H_{46}O_2$
Молекулярная масса: 432,74
Растворимость: в липидах

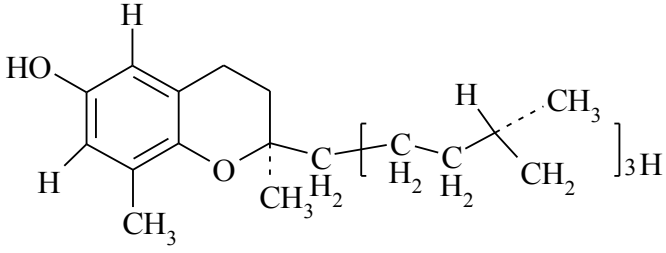
Кроме α-токоферола существует еще ряд аналогов, обозначаемых как β-, γ-, δ-токоферолы, отличающиеся замещением метильных групп ароматического кольца на протон.



β-токоферол,
содержит протон в положении 7



γ-токоферол,
содержит протон в положении 5



δ-токоферол, содержит протон
в положениях 5 и 7

1911 Харт с коллегами публикует первый доклад о предполагаемом «противобесплодном факторе» у животных.
1920 Мэттхил и Конклин наблюдают аномалии размножения у крыс, получающих специальную молочную пищу.
1922 Эванс и Бишоп открывают витамин Е.
1936 Эванс, Эмерсон и Эмерсон выделяют из масла пшеничного зародыша то, что оказывается α-токоферолом в чистом виде.
1938 Фернхольц дает структурную формулу витамина Е, а нобелевский лауреат Кэррер синтезирует DL — α-токоферол.
1945 Дэм с коллегами открывает пероксиды в жировой ткани животных, получавших пищу, бедную витамином Е. Предлагается первая теория противоокислительной функции витамина Е.
1962 Тэппел высказывает предположение, что витамин Е действует in vivo как антиоксидант с целью защиты клеточных липидов от свободных радикалов.
1968 FDA Национального исследовательского совета США признает витамин Е в качестве важнейшего питательного элемента в рационе человека.
1974 Фаренхольц высказывает предположение о свойствах α-токоферола блокировать атомарный кислород.
1977 Описываются синдромы недостаточности витамина Е у человека.
1980 Волтон и Пэкер высказывают предположение о том, что витамин Е может предотвращать образование потенциально канцерогенных продуктов окисления ненасыщенных жирных кислот.
1980 МакКей и Кинг высказывают предположение, что витамин Е функционирует как антиоксидант, расположенный первоначально в клеточной мембране.
1980-е Показано, что витамин Е является основным жирорастворимым антиоксидантом, защищающим клеточные мембраны от окисления. Показано, что витамин Е стабилизирует супероксидные и гидроксильные свободные радикалы.
1990 Показана эффективность витамина Е в отношении угнетения окисления липопротеинов низкой плотности.
1990 Кайзер с коллегами объясняет способность витамина Е блокировать атомарный кислород.

Впервые α-токоферол выделен в чистом виде в 1936 г. из зародышей пшеницы Г. Эвансом. Однако первые сведения были получены в 1926 г., как о факторе, предотвращающем стерильность крыс, питающихся прогоркшим маслом. Строение установлено в 1937 г. Синтезирован П. Каррером в 1938 г. α-Токоферол — основной представитель группы веществ с витамин Е активностью. Соединения с меньшим, чем у токоферола числом метильных групп в ароматическом ядре называют метилтоколы, а с ненасыщенной боковой цепью — токотриенолы, но их биологическая активность гораздо ниже, чем у α-токоферола.

Доза: α-токоферола 0,1 – 0,3 г в сутки.

Суточная потребность: 5 мг для детей и 10 – 25 мг для взрослых.

Алиментарный источник: токоферолы синтезируются только в растениях, содержатся, главным образом, в семенах (пшеница, рис), маслах (подсолнечное, хлопковое, кукурузное, сафлоровое, соевое, рисовое, конопляное, пальмовое) и зеленых частях растений (салат, шпинат). К числу других источников витамина Е относятся орехи, семена, цельные зерна и зеленые листовые овощи. В связи с широким применением рафинированных растительных масел, существует реальная угроза массового тяжелого дефицита токоферолов.

Антивитамины. 3-фенилфосфат, 3-ортокрезолфосфат.

Физико-химические свойства: растворимые в масле кристаллы желтого цвета. Ультрафиолет, кислород и тепло разрушают витамин Е при длительном хранении.

Дефицит токоферола встречается крайне редко, сопровождается:

✓ нарушением репродуктивных функций (сперматогенез, овогенез, развитие плаценты) и, как следствие, бесплодием;

✓ поражением миокарда и других мышечных тканей (мышечная слабость, изменение походки, парез глазодвигательных мышц);

✓ сосудистой и нервной систем (гипо- и арефлексия, дисфункция задних рогов спинного мозга);

✓ повышением проницаемости и ломкости капилляров;

✓ у недоношенных детей гемолитической анемией, внутрижелудочковыми кровотечениями и ретролентальной фиброплазией.

Согласно последним данным, витаминная активность проявляется только в присутствии Se, а микроэлементная активность Se — только в присутствии α-токоферола. Возможно поэтому в исследованиях ATBC (**α-T**ocopherol **β-C**arotine Prevetion Trial), CHOAS (β-Carotine and Retinal Efficacy Trial), GISSI (**G**ruppo **I**taliano per **I**o **S**tudio della **S**oppravvivenza), HOPE (**H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation) и HPS (**H**eart **P**rotection **S**tudy) с общим числом обследованных больных 46606 и у 44000 пациентов в возрасте от 55 – 95 лет (жители Голландии и Финляндии), в которых исследовалось влияние антиоксидантной терапии токоферолом на течение и прогноз сердечно – сосудистых заболеваний, не было получено никакого

эффекта. В связи с чем, был сделан вывод о ***необходимости отказа от применения биологических пищевых добавок в стандарте лечения больных ИБС в связи с полным отсутствием клинической эффективности!*** С другой стороны, эти эксперименты проводились без дополнительного назначения селена, алиментарный дефицит которого в Европе распространен также широко, как и в России. В клинике применяется только α-токоферол, как наиболее биологически активная форма. Поэтому это ничем не подтвержденное мнение может быть ошибочным.

Коферментная функция: по-видимому, неизвестна, и токоферолы не являются аминами.

Некоферментные функции: является антиоксидантом, т.е. ловушкой свободных радикалов. Его биологическая активность основана на способности образовывать устойчивые свободные радикалы в результате отщепления протона от гидроксильной группы. Эти радикалы могут вступать во взаимодействие со свободными радикалами, участвующими в образовании органических пероксидов. Связывание свободных радикалов токоферолом предотвращает окисление ненасыщенных липидов и предохраняет от разрушения биологические мембраны. α-Токоферол стимулирует синтез гема и, соотв., гемсодержащих соединений: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (в том числе цитохрома P_{450}), каталаза, пероксидаза. Кроме того, стимулирует синтез некоторых белков: коллаген, сократительные белки мышц (в том числе миокарда), ферментов, разрушающих вазопрессин и синтезирующих гонадотропины.

Прием во время беременности безопасен и желателен, поскольку α-токоферол выполняет прогестиновую функцию и, как следствие, улучшает течение беременности.

Отравление токоферолом. Препарат не токсичен, отравления не известны. У крыс при введении очень высоких доз в течение длительного времени наблюдалось некоторое угнетение сперматогенеза. В очень высоких дозах токоферол вызывает головную боль, усталость, желудочно-кишечные проблемы, двоение в глазах и слабость мышц. Кроме того, в таких количествах он мешает действию витаминов А, β-каротина, К и холекальциферолов. Курильщики, принимавшие большие дозы витамина Е, чаще погибают от кровоизлияния в мозг. У кардиологических больных витамин Е в больших количествах вызывал дополнительные сердечные осложнения.

Выведение из организма. Выводится с желчью.

Измерение. Количество витамина Е обычно выражается в единицах биологической активности по шкале международных единиц (МЕ). Согласно этой системе, 1 мг D-α-токоферола, наиболее биологически активного из природных форм витамина Е, эквивалентен 1,49 МЕ витамина Е. Биологическая активность 1 мг DL-α-токоферола ацетата, синтезированной формы витамина Е, чаще всего используемой для витаминизации пищи, эквивалентна 1 МЕ. В 1980 г термин эквиваленты токоферола (ТЕ) стали

использовать для обозначения профилактических доз витамина Е. Один мг D-α-токоферола эквивалентен 1 мг ТЕ. Другим токоферолам и α-токоферолу, принимаемому с пищей, были присвоены следующие значения: 1 мг β-токоферола=0,5 мг ТЕ; 1 мг γ-токоферола=0,1 мг ТЕ и 1 мг α-токотриенола=0,3 мг ТЕ. Колориметрическое определение токоферолов проводят путем их окисления в присутствии хлорного железа, которое в результате восстанавливается до хлористого железа. Двухвалентное железо образует с α-α-дипиридилом окрашенный комплексон. Интенсивность окрашивания пропорциональна количеству токоферолов.

Таблица 4.

Содержание токоферола в продуктах питания (мг/100 г продукта)

Продукт	**Витамин Е**	Продукт	**Витамин Е**
Масло соевое	120	Масло кукурузное	100
Масло хлопковое	90	Масло подсолнечное	60
Проросшие зерна пшеницы	25	Проросшие зерна кукурузы	15 – 25
Зерна овса	18 – 20	Рожь	10
Кукуруза	10	Пшеница	6,5 – 7,5
Бобовые	5	Масло сливочное	1,5 – 2,5
Овощи	1,5 – 2,0	Говядина	2
Треска	1,5	Палтус	1,5
Сельдь	1,5	Молоко	0,1 – 0,5

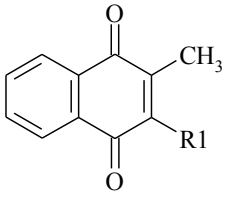
Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет токоферол?
2. Назовите витамеры токоферола.
3. Какие продукты являются алиментарным источником токоферола?
4. Способен ли токоферол, как жирорастворимое вещество, кумулировать?
5. Какие симптомы наблюдаются при дефиците токоферола?
6. Какие симптомы наблюдаются при отравлении токоферолом?
7. Какие коферментные функции выполняет токоферол?
8. Какие некоферментные функции выполняет токоферол?
9. Какие физиологически функции выполняет токоферол?
10. Как применяют и дозируют токоферол и как они выводятся из организма?
11. Как соотносится активность нативного токоферола в международных единицах с активностью фармацевтических форм в граммах?
12. Каковы показания и противопоказания к назначению токоферола?
13. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита токоферола?
14. Какой микроэлемент необходим для реализации биологического действия токоферолов?
15. Пользуясь табл. 4, найдите продукты питания с максимальным и минимальным содержанием токоферола.

ВИТАМИНЫ К (от нем. **K**oagulationsvitamin)

1,4-нафтохинон

Синонимы: филлохиноны, Канавит, Eleven K, Fimedion, Fitonadion, Konakion, Kanavit, Mephyton, Monodion, L-Phyllochinon, антигеморрагический витамин.

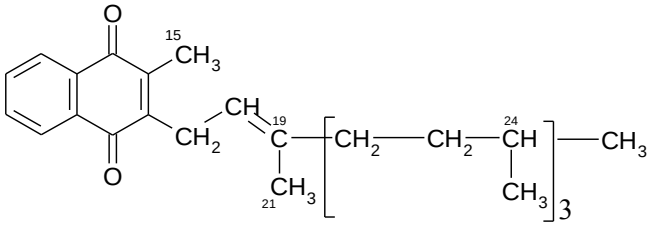


Брутто-формула: $C_{30}H_{46}O_2$

Молекулярная масса: 438,7

Растворимость: в липидах

Общая формула витаминов К,
ниже — фитоменадион, витамин $К_1$:



Впервые обнаружен Г. Дэмом в 1929 г, выделен из люцерны в лаборатории П. Каррера в 1939г, строение установлено в Л. Физером и Е. Дойси в 1939 г, синтез викасола осуществлен М. Муром в 1941 г. и независимо А. В. Палладиным и М. М. Шемякиным в 1943 – 44 гг.

Кроме филлохинона, витамина $К_1$, существует группа веществ, обладающих менее выраженной К-витаминной активностью: менахиноны (витамин $К_2$). Менахиноны от филлохинонов отличаются длиной боковой цепи и обозначаются либо по числу входящих в нее изопреноидных звеньев (менахинон-4, -6, -7, -8, -9), либо по количеству С-атомов цепи (витамины $К_{2(20)}$, $К_{2(30)}$, $К_{2(35)}$, $К_{2(40)}$, $К_{2(45)}$).

Доза: Викасола 0,001 г, при дефиците, вызванном отравлением кумаринами, внутривенно 0,01 – 0,015 г одномоментно; активного заменителя фитоменадиона — 0,01 г.

Суточная потребность: 80 мкг.

Алиментарный источник: зелень, особенно шпинат, брокколи, капуста и латук. К числу других источников с высоким содержанием витамина К относятся соевые бобы, говяжья печень и зеленый чай. Хорошими источниками являются яичный желток, овес, цельная пшеница, картофель, помидоры, аспарагус, сливочное масло и сыр. Более низкое содержание витамина К обнаруживается в говядине, свинине, ветчине, молоке, моркови, кукурузе, у большинства фруктов и многих других овощей. Однако пищевое поступление значения не имеет, поскольку витамин К в достаточном количестве синтезируется кишечной микрофлорой, что полностью обеспечивает суточную потребность в нем.

Физико-химические свойства. Витамины $К_1$ и $К_2$ — вязкая желтая жидкость; температура плавления – 20°С, хорошо растворим в петролейном эфире, хлороформе, плохо — в этаноле, не растворим в воде.

Витамин $К_3$ — лимонно-желтые кристаллы, температура плавления 106°С; растворимы в органических растворителях, плохо — в воде. При взаимо-

действии с $Na_2S_2O_5$ образует Викасол, лекарственный препарат, обладающий биологической активностью витамина К — белый или белый с желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Практически не растворим в спиртах и эфире, легко растворим в маслах, воде, разлагается под действием света. Филлохиноны состоят из общей для всех соединений нафтохиноновой части (кольцо 1,4-нафтохинона) и боковой R-цепи, состоящей из одной или нескольких насыщенных изопреноидных звеньев. Витамин $К_1$ имеет в боковой R-цепи одно частично насыщенное изопреноидное звено, радикал, имеющий 20 атомов углерода. Витамины группы $К_2$ имеют в боковой цепи несколько (6, 9) частично насыщенных изопреноидных звеньев. Синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, называют витамином $К_3$ (менадион), это провитамин К. Для активации хиноновые формы витаминов должны быть восстановлены в гидрохиноновые. Витамин К и его витамеры могут разрушаться кислотами, щелочами, светом и окислителями. Витамин $К_1$ синтезируется в растениях, витамин $К_2$ синтезируется бактериями кишечника человека и животных. Оба витамина всасываются в кишечнике только с солями желчных кислот.

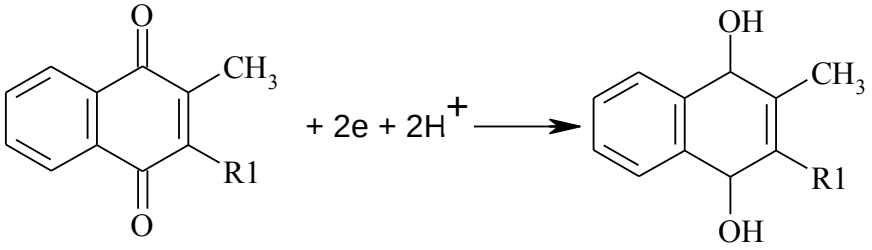
1929 Открытие витамина К явилось результатом серии экспериментов, проводимых Генри Дэмом.
1931 Мак Фарлейн и сотр. наблюдают дефект свертывания крови.
1935 Дэм высказывает предположение, что противогеморрагический витамин цыпленка есть новый жирорастворимый витамин, который он называет витамином К.
1936 Дэму и сотр. удаются приготовить неочищенную фракцию протромбина в плазме и продемонстрировать снижение ее активности в случае получения из плазмы цыпленка с недостаточным содержанием витамина К.
1939 Дойзи и сотр. синтезируют витамин $К_1$.
1940 Брикхаус описывает предпосылки кровотечения как результат синдрома недостаточного всасывания или голодания и устанавливает, что геморрагическая болезнь новорожденных связана с витамином К.
1943 Дэм получает Нобелевскую премию за открытие витамина К, фактора свертываемости крови.
1943 Дойзи получает Нобелевскую премию за открытие химической структуры витамина К.
1974 Стенфло с сотр. и Нелсестуен с сотр. показали зависимую от витамина К стадию в синтезе протромбина.
1975 Эсмон и сотр. открывают зависимое от витамина К карбоксилирование протеина в печени.

Дефицит: проявляется коагулопатическими кровотечениями в результате снижения активности витамин К-зависимых факторов свертывания — II, VII, IX, XI.

Коферментная функция: необходимый кофактор γ-карбоксилирования остатков глутамата в составе белков предшественников факторов VII, IX, X, протромбина, протеина С, протеина S после их заключительного синтеза в печени. Кроме того, эта реакция является важным звеном активации всех кальций связывающих белков, например, остеокальцина. Не подвергшиеся карбоксилированию формы этих белков не способны связаться со своим активирующим ферментом и поэтому не образуют активную ферментативную форму. Филлохиноны и витамин К принимают участие в регенерации АТФ, синтезе креатинфосфата, участвует в активации АТФаз и креатинфосфокиназы, аминотрансфераз, липазы и амилазы pan-

creas, энтерокиназы и щелочной фосфатазы. Кроме того, благоприятствует синтезу АТФ, креатинфосфата, ряда ферментов.

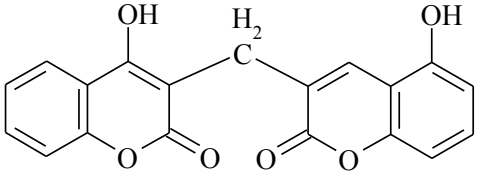
Некоферментные функции не известны, но к таковым допустимо отнести связывание свободных радикалов:



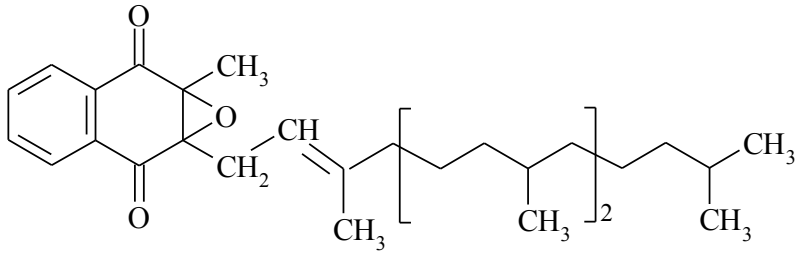
Прием во время беременности, по-видимому, не представляет опасности.

Отравления филлохинонами. Препараты малотоксичны, отравления не известны, но при передозировках может развиваться гиперкоагуляционный синдром с гипербиллирубинемией, у детей возможно развитие токсикоза с судорогами. Вероятность таких реакций выше при использовании фитоменадиона.

Антивитамины филлохинонов. При исследовании причин летальных кровоизлияний у крупного рогатого скота при поедании испорченного сладкого клевера было установлено, что клевер содержит соединения кумаринового ряда, типичным представителем которых является дикумарол:

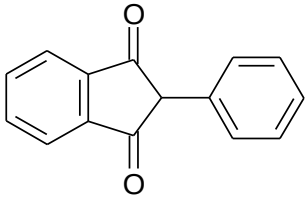


Антивитаминная активность кумаринов связана с тем, что витамин К в организме подвергается окислению с образованием филлохинон-2,3-эпоксида. Это соединение в печени подвергается обратному превращению в филлохинон. Кумарины блокируют обратную реакцию.



Филлохинон-2,3-эпоксид

Аналогичной кумаринам биологической активностью обладают производные фенилининдандиона, типичным представителем которых является фенилин:



В результате блокады образования филлохинонов нарушается карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты, что, в свою очередь, нарушает образование третичной и четвертичной структуры белков предшественников факторов VII, IX, X, протромбина, протеина С, протеина S. Нефункциональные белки не могут выполнить свою функцию, финальным итогом реализации которой является образование фибрина, закрывающего просвет разрушенного сосуда. Поскольку в организмах ежедневно разрушается масса мелких и относительно крупных сосудов, то, в условиях нарушения свертывания, это приводит к летальным кровотечениям. Это свойство кумаринов используется в клинике для лечения заболеваний, сопровождающихся избыточным свертыванием крови, а также при протезировании клапанов миокарда.

Выведение из организма. При нормальных физиологических условиях 30 – 40% поглощенного витамина К выделяется с желчью в фекалиях и примерно 15% выделяется в качестве водорастворимых метаболитов с мочой.

Измерение. Активность соединений группы витамина К выражают в фитоменадионовых эквивалентах. Один фитоменадионовый эквивалент соответствует активности 1 мг или 1 мкг фитоменадиона. Наиболее активен витамин $К_2$. Клиническим приемлемым методом измерения неадекватного приема витамина К является измерение концентрации в плазме одного из зависимых от витамина К факторов свертывания крови, протромбина, фактора VII, фактора IX или фактора X. Непосредственное измерение содержания витамина К в плазме крови возможно с помощью жидкостной хроматографии высокого давления. Нормальный уровень содержания витамина К в плазме крови составляет 0,2 – 3,2 нг/мл у взрослых. Уровни ниже 0,5 нг/мл свидетельствуют о нарушении функции свертывания крови. Колориметрический метод основан на способности витамина К в щелочной среде образовывать с диэтилмалоновым эфиром фиолетово-красное окрашивание, интенсивность которого пропорциональна концентрации витамина К.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляют филлохиноны?
2. Назовите витамеры филлохинонов.
3. Какие продукты являются алиментарным источником филлохинонов?
4. Способны ли филлохиноны, как жирорастворимые вещества к накоплению в организме?
5. Какие симптомы наблюдаются при дефиците филлохинонов?
6. Какова наиболее частая причина дефицита филлохинонов?
7. Какова связь между филлохинонами и выведением желчных пигментов в кишечник?
8. Какова связь между филлохинонами и кишечной микрофлорой?

9. Какие симптомы наблюдаются при отравлении филлохинонами?
10. Приведите примеры антивитаминов филлохинонов?
11. Как реализуется антивитаминное действие антагонистов филлохинонов?
12. Какие коферментные функции выполняют филлохиноны?
13. Какие некоферментные функции выполняют филлохиноны?
14. Как филлохиноны влияют на показатели свертываемости крови?
15. Какие ферменты, кроме участвующих в образовании кровяного сгустка, зависимы от присутствия филлохинонов?
16. Как применяют и дозируют филлохиноны?
17. Каковы показания к назначению филлохинонов?
18. Каковы противопоказания к назначению филлохинонов?
19. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита филлохинонов?
20. Как филлохиноны выводятся из организма?
21. Пользуясь табл. 5 «Содержание витамина К в продуктах питания» найдите продукты питания с максимальным и минимальным содержанием витамина К.
22. Возможен ли дефицит витамина К при голодании?

Таблица 5.

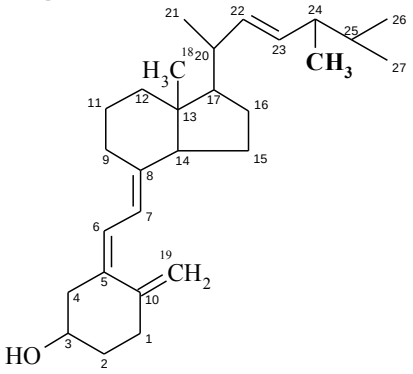
Содержание витамина К в продуктах питания (мг/100 г продукта)

Продукт	**Витамин К**	Продукт	**Витамин К**
Шпинат	4,5	Томаты	0,4
Горошек зеленый	0,3	Соевые бобы	0,2
Телятина	0,15	Печень говяжья	0,15
Земляника	0,12	Морковь, петрушка	0,1
Говядина	0,1	Треска	0,1
Картофель	0,08	Шиповник	0,08
Капуста цветная	0,06	Кукуруза	0,04
Яйцо куриное	0,02	Молоко коровье	0,002

КАЛЬЦИФЕРОЛЫ

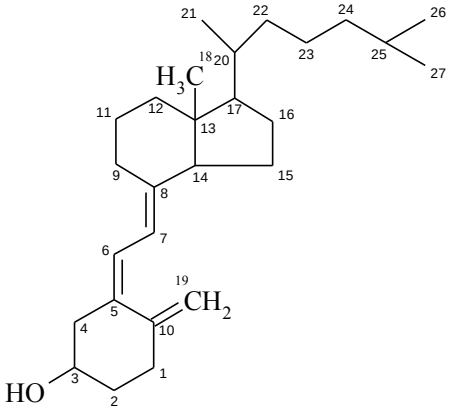
Группа веществ растительного (эргокальциферол) и животного (холекальциферолы) происхождения.

Синонимы эргокальциферола: Кальциферол, Aldevit, Calciferolum, Dekristol, Deltalin, Detamin, Drisdol, Fordetol, Infadin, Ostelin, Ultranol, Vigantol, Viosterol, Vitadol, Vitaplex D, Vitasterol.



Брутто-формула: $C_{28}H_{44}O$
Молекулярный вес: 396,66
Растворимость: в липидах

Синонимы холекальциферола: Aderogil D_3, Colecalciferol, Delsterol, Detin D_3, Devitol, D_3-Vigantol, Duvit D_3, Oleovitamin D_3, Vigantol, Vitapur D_3.



Брутто-формула: $C_{27}H_{44}O$
Молекулярный вес: 384,65
Растворимость: в липидах

Холекальциферол является секостероидом животного происхождения, синтезируемым в коже из 7-дигидрохолестерина под действием ультрафиолетовых лучей.

Эргокальциферол — секостериод растительного происхождения**,** отличающийся от холекальциферола наличием двойной связи в положении С22–23 и дополнительной метильной группой при С24 (см. структурные формулы). Крайне неудачным с точки зрения дидактики является буквенное обозначение этих витаминов: D_2 для эргокальциферола и D_3 для холекальциферола, что вносит значительную путаницу в понимание механизмов биосинтеза этих регуляторных веществ, поскольку у обучающихся нередко формируется заблуждение, что D_2 (эргокальциферол) является предшественником D_3 (холекальциферола), но это не соответствует действительности. Предшественником D_3 является 7-дигидрохолестерин, нередко обозначаемый как D_1. И это служит причиной еще одного заблуждения студентов: 7-дигидрохолестерин называют предшественником D_2. По-

ложение усугублено тем, что наименование «Кальциферол» является коммерческим и закреплено за эргокальциферолом (см. синонимы). Поэтому общепринятого группового названия эти вещества фактически не имеют, а использование термина «витамин D», как уже упоминалось (см. Введение), является явным анахронизмом, не отражающим реальной биологической активности этих веществ. Образование кальциферолов показано на нижеследующей схеме. Оно протекает следующим образом. Под воздействием ультрафиолета происходит разрыв связи в кольце А по С9–10. У животных под воздействием эндогенного тепла in situ происходит поворот кольца А по оси С6–7 с образованием витамина D_3-холекальциферола. Эта форма накапливается в кожном депо и по мере необходимости поступает в печень, где гидроксилируется по 25-му углеродному атому с образованием 25-гидроксихолекальциферола. Процесс протекает в митохондриях и микросомах печеночных клеток при помощи фермента 25-гидроксилазы. 25-Гидроксихолекальциферол током крови заносится в почки, где в клетках проксимального канальца происходит второе гидроксилирование по первому углеродному атому при участии 1α-гидроксилазы и митохондриального цитохрома Р 450 с образованием гормонально-активной формы: 1,25-дигидроксихолекальциферола. Кроме того, образуется еще ряд гормонально-активных продуктов: 24,25-дигидроксихолекальциферол и 24,25,26-тригидроксихолекальциферол (на схеме не указан).

1645 Даниэль Вистлер дает первое научное описание рахита.

1865 В своем учебнике по клинической медицине А. Труссо рекомендует использовать рыбий жир для лечения рахита. Он также признает важность солнечного света и идентифицирует остеомаляцию как форму рахита у взрослых.

1919 Е. Мелланби высказывает предположение, что рахит возникает в связи с отсутствием жирорастворимого фактора в пище.

1922 Мак Коллум с коллегами устанавливает различие между витамином А и антирахитическим фактором.

1925 Мак Коллум с коллегами называет антирахитический фактор витамином D. Хесс и Вайнсток показывают, что фактор, обладающий антирахитической активностью, продуцируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей.

1936 Виндаус устанавливает структуру витамина D в жире тресковом.

1937 Шенк получает кристаллизованный витамин D_3 путем активации 7 дегидрохолестерина.

1968 Хосслер, Миртл и Норман сообщают о существовании активного метаболита витамина D в слизистой кишечника цыпленка.

1969 Хосслер и Норман открывают рецепторы кальцитриола в кишечнике цыпленка.

1970 Фразер и Кодисек обнаруживают, что кальцитриол вырабатывается в почках.

1971 Норман, Лоусан, Холик с коллегами идентифицируют структуру кальцитриола.

1973 Фразер и сотр. открывают существование врожденной ошибки метаболизма витамина D, в результате которой лечение рахита витамином D становится не эффективным.

1978 Группа Де Люка открывает вторую форму рахита, устойчивую по отношению к витамиину D (тип II).

1981 Эйби и сотр. в Японии демонстрируют, что кальцитриол участвует в дифференцировке клеток костного мозга.

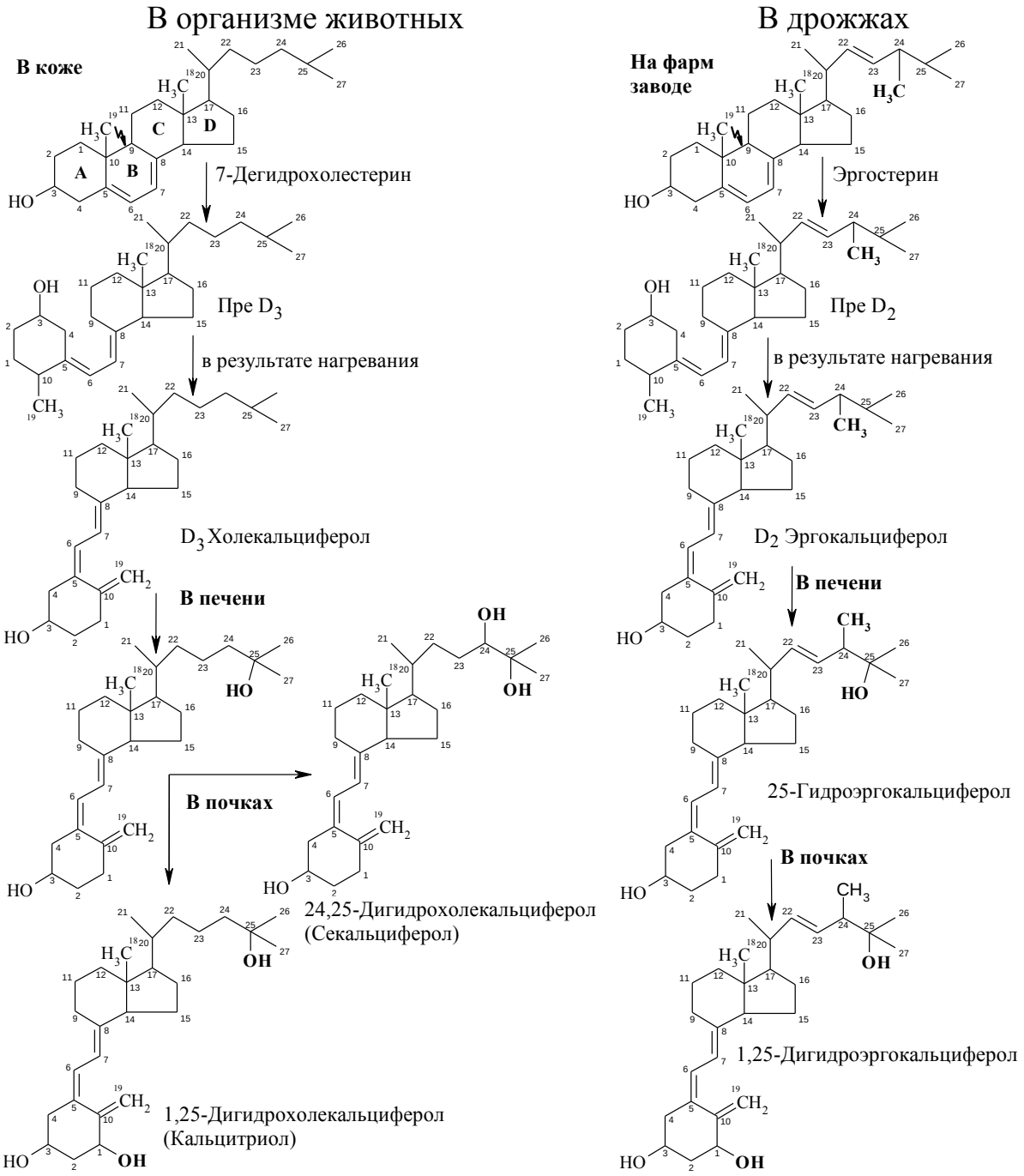
1983 Провведини и сотр. демонстрируют наличие рецепторов кальцитриола в лейкоцитах человека.

1984 Та же группа ученых представляет доказательства того, что кальцитриол играет регулирующую роль в иммунной деятельности.

1986 Моримото с коллегами высказывает предположение, что кальцитриол может быть полезен при лечении псориаза.

1989 Бейкер с коллегами показывает, что рецептор витамина D принадлежит к генному семейству стероидных рецепторов.

Схема метаболизма кальциферолов



Воздействие ультрафиолета — ↯

Эти вещества менее активны в отношении влияния на фосфорнокальциевый обмен, но имеют и самостоятельные функции. Синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола в почках осуществляется при наличии паратгормона и кальцитонина. Все формы кальциферолов в организме циркулируют в крови в связанном с белками состоянии. Это α-глобулин с M≈56000 D. Концентрация 1,25-дигидроксихолекальциферола в крови составляет от 1 до 10 нг/мл. Период полураспада — около 24 ч.

1,25-Дигидроксихолекальциферола действует в кишечнике, увеличивая синтез кальцийсвязывающего белка, ответственного за транспорт кальция через мембрану клеток слизистой оболочки кишечника. В культуре дрожжей, продуцирующих эргостерин, под воздействием ультрафиолета и нагревания протекают те же процессы, заканчивающиеся образованием аптечного препарата — витамина D_2 (эргокальциферол).

По своей функциональной роли эргокальциферол соответствует D_3 (холекальциферолу). Всосавшись в кишечнике, он по системе воротной вены попадает в печень, где гидроксилируется по 25 положению. Затем в почках происходит второе гидроксилирование по первому положению. Образовавшееся вещество по биологической активности равнозначно 1,25-дигидроксихолекальциферолу. Наличие дополнительной метильной связи по С24 и двойной по С22 – 23, видимо никак не сказывается на биологической активности.

Синтезированный в почках 1,25-дигидроксихолекальциферол связывается с белком носителем, который транспортирует его к клеткам-мишеням в кишечнике, костной и других тканях. В клетках-мишенях 1,25-дигидроксихолекальциферол связывается с собственным ядерным рецептором. Результатом этого взаимодействия является фосфорилирование рецепторного комплекса, активирующего специфические гены, под контролем которых образуется кальций-связывающий белок с молекулярной массой 90000 D, щелочная фосфатаза, Са-АТФаза, актин и ряд других белков. Конечным результатом этих процессов является увеличение всасывания кальция и фосфора. Избыточная стимуляция выработки 1,25-дигидроксихолекальциферола предупреждается ростом плазменного ионизированного кальция и регуляцией 1α-гидроксилазы по механизму обратной связи. Кальцитонин может также увеличивать образование 1,25-дигидроксихолекальциферола, действуя на последний участок прямого сегмента проксимального канальца.

Основной эффект 1,25-дигидроксихолекальциферола — стимуляция активной абсорбции кальция и фосфата из кишечника. 1,25-Дигидроксихолекальциферол индуцирует синтез мРНК, кодирующей образование Са-связывающего белка в клетках кишечника, который транспортирует Са в клетки и затем в плазму кишечных капилляров. В результате увеличивается кишечная абсорбция Са и увеличивается концентрация Са в жидких средах организма. При нормальном содержании кальция в диете всасывание его в кишечнике определяется доступностью 1,25-дигидроксихолекальциферола.

Вторым эффектом 1,25-дигидроксихолекальциферола является усиление рассасывания кости. Механизм этого феномена неясен, возможно, это эффект паратгормона, высвобождению которого способствует 1,25-дигидроксихолекальциферол. Кальцитриол может также стимулировать реабсорбцию кальция и фосфата в канальцах почек.

Результирующим эффектом этих реакций является повышение доступности кальция и фосфата для образования новой кости и превентирование симптоматической гипокальциемии и гипофосфатемии.

1,25-Дигидроксихолекальциферол регулирует плазменную концентрацию Ca^{2+} связываясь с рецепторами в паращитовидных железах, чем ослабляет дальнейшее образование и высвобождение паратиреоидного гормона. Этот модулирующий эффект предупреждает развитие избыточного паратиреоидного ответа. Его физиологическая роль у здоровых людей неясна.

Кроме того, 1,25-дигидроксихолекальциферол влияет на гемопоэтические клетки, включая конверсию циркулирующих моноцитов в макрофаги и модуляцию пролиферации и дифференциации лимфоцитов. Возможно, что это вызывает дифференциацию в кости макрофагов в остеокласты, которые могут затем принимать участие в ремоделировании кости[6].

Ядерные рецепторы 1,25-дигидроксихолекальциферола представляют собой лиганд-активируемые транскрипционные факторы и принадлежат общему семейству ядерных рецепторов вместе с рецепторами стероидов, глюкокортикоидов и ретиноидной кислоты. Они имеют молекулярный вес порядка 51 кДа и состоят из 4 доменов (A/B, C, D и E), характерных для ядерных рецепторов всех стероидных гормонов. E-домен ядерных рецепторов 1,25-дигидроксихолекальциферола отвечает за связывание лигандов.[6] Механизм геномного действия 1,25-дигидроксихолекальциферола аналогичен действию других стероидных гормонов:

✓ проникновение стероида в клетку путем свободной диффузии;
✓ образование комплекса стероид-рецептор в цитоплазме;
✓ транспорт стероид-рецепторного комплекса в ядро клетки, (все рецепторы стероидных гормонов являются глобулярными белками примерно одинакового размера, с очень высоким сродством связывающими гормоны);
✓ трансформация стероид-рецепторного комплекса в форму, способную связываться ядерными акцепторами — изменение активности процессов считывания с ДНК[6].

Помимо геномного действия, 1,25-дигидроксихолекальциферола обладает негеномным действием на собственные мембранные рецепторы. Данные рецепторы имеют молекулярный вес порядка 60 кДа, однако их доменная структура не известна. Негеномные эффекты кальцитриола активируются в течение секунд или минут и опосредованы синтезом вторичных мессенджеров — циклических нуклеотидов, диацилглицерола, инозитолтрифосфата и арахидоновой кислоты[6].

Доза меняется в значительных пределах, в зависимости от целей (профилактика, либо лечение рахита) и причин рахита (алиментарный дефицит или «витамин D резистентный» рахит.

Дозирование кальциферолов [7]

Младенцы и дети в США и других странах получают адекватное количество кальциферолов со специализированным детским питанием. Однако младенцам, находящимся на грудном вскармливании, а также детям, получающим не обогащенные кальциферолами продукты, необходимо назначать дополнительно 400 МЕ витамина в сутки.

Лечебные дозы кальциферола, используемые для терапии вполне развившегося рахита, значительно больше. 1000 МЕ/сутки вызывает нормализацию уровня Са и фосфатов в плазме через 10 дней терапии, а рентгенограмма свидетельствует о выздоровлении в пределах 3 недель. Однако доза 3-4 тысячи ИЕ[8] часто назначается для более быстрого выздоровления. Это, в частности, важно при рахитическом поражении грудной клетки, нарушающем дыхательные функции.

Применение эргокальциферола в педиатрической практике [5]

Клинические проявления рахита у детей 1-го и 2-го года жизни мало коррелируют с обеспеченностью кальциферолами при использовании, как критерия обеспеченности, уровня 25-оксихолекальциферола в крови. В этиологии и патогенезе рахита имеет значение ряд пищевых дефицитов: дефицит белка и аминокислотный дисбаланс, дефицит Ca^{2+} и фосфора, в том числе их внутриутробного депонирования, дефицит витамина С, витаминов группы В. Следовательно, рахит у детей раннего возраста имеет сложный этиопатогенез.

Профилактическое применение.

По докладу экспертов ВОЗ 1971 г., минимально достаточной дозой эргокальциферола для профилактики рахита считается интервал от 150 до 400 – 500 ИЕ (max!) 1 раз в сутки. Детям, находящимся на частичном искусственном вскармливании смесями, содержащими «витамин D», доза назначается с учетом количества, получаемого со смесью, а при полном искусственном вскармливании — эргокальциферол дополнительно не назначается. Срок назначения — со 2 – 3 недели жизни, длительность специфической профилактики до 1 – 1,5 лет с возможными перерывами на месяцы интенсивной инсоляции или для проведения курсов УФО. После каждого курса УФО целесообразно воздержаться от применения эргокальциферола на срок до 1 – 1,5 месяцев. В случаях появления нарушенного аппетита, отказа от груди — обязательно исключается повышенная чувствительность к эргокальциферолу. Для этого проводится лабораторный контроль: уровень кальция и белка в крови, реакция Сулковича. Относительно безопасной и достаточной дозой для недоношенных детей можно считать дозу от 400 до 1000 – 1200 ИЕ.

[8] Доза 1 тысяча ИЕ считается уже очень большой, а дозы 3-4 тысячи ИЕ назначаются лишь в исключительных случаях при «цветущем» рахите.

Оправдано увеличение профилактических доз эргокальциферола в ряде специальных случаев: необходимость длительного лечения ребенка противосудорожными средствами, наличие у ребенка клиники мальабсорбции, поражения печени или ХПН. В этих случаях профилактика недостаточности кальциферолов может потребовать ежедневно введения 1000 – 1500 МЕ. При этом исследование кальцийурии по реакции Сулковича должно проводиться не реже 1 раза в неделю. Лечение эргокальциферолом следует прекращать в тех случаях, когда E_{Ca} превысит 4 мг/кг массы тела ребенка в сутки.

Лечебное применение

Критерий лечебного применения — клинические проявления (костные клинические и рентгенологические признаки, и лабораторное подтверждение нарушения обмена Ca^{2+}). Дозирование — см. выше.

Лечение «витамином» D тяжелых «витамин» D резистентных форм наследственного рахита[5]

При «витамин D зависимом» рахите 1 типа, когда имеется нарушение перехода 25-оксихолекальциферола в 1,25-дигидроксихолекальциферол, малые лечебные дозы эргокальциферола либо 25-оксихолекальциферола не приносят положительного эффекта *(при лечении активной формой «витамина» D, 1,2-дигидроксихолекальциферолом — α-D_3, это затруднение не встречается)*. В таких случаях дозу эргокальциферола или 25-оксихолекальциферола подбирают индивидуально до получения эффекта. Она может колебаться от 10 до 50000 МЕ(!) в сутки. Показано лечение гормонально активной формой «витамина» D — альфа-D_3 (Альфадевит — 1a,25(OH_2)D_3) от 0,5 до 2,0 микрограмм/сутки (ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ — микрограмм!, а не миллиграмм). Контроль E_{ca} необходим, но вероятность токсических проявлений сравнительно невысока.

При «витамин» D зависимости II типа (рефрактерности к гормональным дериватам), «витамин» D резистентном рахите (семейной гипофосфатемии) синдроме Де-Тони, Дебре-Фанкони, общим принципом также является подбор индивидуальной дозы «витамина» D, начиная от умеренных (5 – 10000 МЕ в сутки), до доз, обеспечивающих лечебный эффект. Нередко это возникает при суточной дозе до 2000 – 4000 МЕ/кг сутки и выше. При этих дозах резко возрастает вероятность токсического эффекта «витамина» D.

Использование эргокальциферола при других заболеваниях у детей[5]

При *недостаточности паращитовидных* желез начальная дозировка может быть до 50 – 200000 МЕ/сутки. При увеличении уровня Ca^{2+} и снятия судорожной готовности, доза «титруется» до минимальной поддерживающей 20 – 150000 МЕ.

При глюкокортикоидном остеопорозе показаны умеренные дозы (1000 – 2000 МЕ).

Хроническая почечная недостаточность — показание к применению гормональноактивных дериватов.

Применение эргокальциферола у взрослых

По какому-то трагическому недоразумению считается, что взрослые люди не испытывают дефицита кальциферолов. Однако это ни на чем не основанное мнение не соответствует действительности. В репродуктивном возрасте дефицит кальциферолов скорее скрыт синергичным действием тестостерона у мужчин, и эстрогенов у женщин. Но при возрастной инволюции чувствительность к этим гормонам снижается, что приводит к явному дефициту кальциферолов, который, вероятно, и обеспечивает старческий остеопороз и клиническую картину остеохондроза. Возможно, что основная масса случаев остеохондроза у молодых людей в основе также имеет дефицит кальциферолов, усугубленный фторированием воды, поскольку при дефиците поступления кальция, избыток фтора ведет к точно такому же нарушению образования фторапатита, как и дефицит фтора. Поэтому и у взрослых необходим прием профилактических доз кальциферолов, особенно в зимний период.

Дополнительное назначение профилактических доз кальциферола должно быть обязательным у больных:

- ✓ длительно получающих противосудорожные препараты или транквилизаторы и т.п. средства, увеличивающие активность цитохрома P_{450} и разрушение стероидов в печени;
- ✓ с ХПН вне зависимости от этиологии;
- ✓ находящихся на программном гемодиализе (необходимы гормонально активные формы);
- ✓ подвергнутых двусторонней оварио- или тэстектомии, или получающих антиандрогенные препараты.

Суточная потребность: Суточная доза, равная примерно 5 – 7,5 мкг (200 – 300 МЕ), рекомендована для младенцев на грудном вскармливании, которые не бывают на солнечном свете.

Алиментарный источник: рыбий жир и морская рыба: сардины, сельдь, лосось и скумбрия. Небольшое количество витамина D содержится в яйцах, мясе, молоке и сливочном масле. Того количества витамина D, которое содержится в грудном молоке, не достаточно для восполнения потребностей организма новорожденного.

Антивитамины. Не обнаружены. Антагонистическую активность в отношении биологических эффектов проявляют токоферолы и глюкокортикоидные гормоны.

Физико-химические свойства: эргокальциферол — белые кристаллы, нерастворимые в воде, хорошо растворимы в спирте, эфире, хлороформе, маслах, неустойчивы к действию света, кислорода, воздуха, окислителей.

Дефицит: начальный дефицит кальциферолов проявляет себя уменьшением уровня содержания кальция и фосфора в сыворотке крови и увеличение активности щелочной фосфатазы. Это может сопровождаться мышечной слабостью и тетанией, а также возросшим риском развития инфекций. У детей могут наблюдаться неспецифические симптомы такие, как беспокойство, раздражительность, чрезмерная потливость и нарушение аппетита, у грудничков — выпадение волос на затылке. Дефицит кальциферолов после 40–летнего возраста, особенно у женщин, носителей гена остеопороза (15% популяции), это сопровождается ранним остеопорозом, симптомом которого являются переломы по самому ничтожному поводу (например, перелом ребра при поворачивании в постели). Трагическим осложнением этого состояния, часто приводящим к смерти, является перелом шейки бедра.

Явными проявлениями дефицита кальциферолов у детей является рахит (от греч. ραχιτ — спинной хребет) и остеопороз у взрослых. Для обоих случаев характерно вымывание минеральных веществ из костей, что приводит к деформации скелета, в частности к искривлению ног у детей и спонтанным переломам костей у взрослых. В процесс вовлекаются длинные кости обеих ног и рук, и может наступить задержка роста. Рахит может также явиться причиной недостаточной минерализации зубной эмали и дентина. Обнаружены некоторые редкие формы рахита, возникающие, несмотря на достаточное поступление кальциферолов. Это наследственные формы, выражающиеся в нарушении образования или использования кальцитриола. Остеопороз, разрежение и дистрофия костной ткани, возникающее в пожилом возрасте, а не просто ее деминерализация, также связывают с нарушением метаболизма кальциферолов. Но более вероятен алиментарный дефицит.

Коферментная функция. Не обнаружена.

Некоферментные функции: кальциферолы являются регуляторами фосфорнокальциевого обмена, увеличивая всасывание кальция в кишечнике и дистальном отделе почечных канальцев. В период полового созревания вместе с паратгормоном (паратирин), кальцитонином, половыми гормонами и соматотропином участвует в формировании мужского, либо женского типа скелета, что определяется половыми гормонами. Кроме того, кальциферолы являются регуляторами состояния кожи и кожных придатков (волосы, ногти, зубы). Как таковые, кальциферолы профилактируют развитие рака кожи — меланомы. Наблюдается выраженный профилактический эффект в отношении рака молочной железы у женщин и рака простаты у мужчин. Наряду с ретиноидами, кальциферолы являются фактором профилактики и лечения псориаза. В костной ткани 1,25-дигидроксихолекальциферола мобилизует кальций с использованием его вновь образовавшейся костной ткани для процессов минерализации. Это действие витамина не зависит от паратгормона[6].

Наряду с этим, 1,25-дигидроксихолекальциферол влияет на синтез коллагена, участвующего в образовании матрикса костной ткани. Механизм его действия в костной ткани блокируется ингибиторами транскрипции и синтеза белка и, вероятно, не отличается от действия 1,25-дигидроксихолекальциферола в кишечнике. 1,25-Дигидроксихолекальциферол оказывает непосредственное влияние на почки, увеличивая реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах[6].

Кроме влияния на фосфорно-кальциевый обмен, в настоящее время обнаружены центральные эффекты 1,25-дигидроксихолекальциферола. Его физиологические концентрации в мозге составляют порядка 10 пМ, он способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с собственными ядерными рецепторами. Ядерные рецепторы 1,25-дигидроксихолекальциферола обнаружены в нейронах мозга, в глиальных клетках, а также в спинном мозге и периферической нервной системе. Поэтому 1,25-дигидроксихолекальциферол является пара- и аутокринным гормоном-нейростероидом[6].

1,25-Дигидроксихолекальциферол ингибирует экспрессию Ca^{2+}-каналов L-типа в гиппокампе и стимулирует в мозге экспрессию Ca^{2+}-связывающих белков парвалбумина и калбиндинов. Оба процесса эффективно защищают нейроны от токсического повреждения на фоне снижения уровня кальция в клетках[6].

1,25-Дигидроксихолекальциферол вызывает снижение содержания пероксида водорода и оказывает выраженное нейропротекторное действие при повреждении мозга ионами железа и цинка подавляя активность γ-глутамилтранспептидазы, фермента, метаболизирующего глутатион, что приводит к повышению тканевых концентраций глутатиона. Это защитный механизм наблюдается при введении глутамата, 6-гидроксидофамина и других нейротоксических агентов. Кроме того, 1,25-дигидроксихолекальциферол непосредственно регулирует синтез NO, защищая головной мозг при активации нитроксидного механизма активации патологического апоптоза[6].

1,25-Дигидроксихолекальциферол стимулирует выработку фактора роста нервов, нейротрофина NT-3, глиального нейротрофного фактора, а также нейротрофинового рецептора p75NTR. Стимулирует нейритогенез, а его недостаток приводит к снижению в мозге экспрессии p75NTR и указанных нейротрофинов. Индукция нейротрофинов обусловливает нейропротекторное действие витамина D_3 при ишемии мозга, а также его общие антинейродегенеративные свойства. Например, 1,25-дигидроксихолекальциферол подавляет прогрессирование болезни Паркинсона. При болезни Альцгеймера в мозге резко снижено количество ядерных рецепторов 1,25-дигидроксихолекальциферола, однако его введение вызывает индукцию фактора роста нервов и прогрессирование болезни Альцгеймера замедляется[6].

Прием во время беременности в профилактических дозах не опасен. Но малейшая передозировка может вызвать родовые травмы как у матери, так и у плода, вследствие увеличения ригидности родовых путей и костей черепа у плода.

Отравление. *При остром отравлении*, отмечается рвота, анорексия, полиурия, у грудных детей — эксикоз, ригидность мышц, фасцикулярные подергивания, размягчение родничка. В тяжелых случаях у взрослых может быстро развиться кома.

Симптоматика хронического отравления размыта, она включает мышечную слабость и непрерывную тошноту, апатию, сонливость, угнетение сознания, снижение аппетита до анорексии, жажду, боль в животе, поносы, иногда запоры. Периодическая лихорадка, тахикардия, АД может быть повышено, границы сердца смещены влево, тоны ослаблены, непостоянный систолический шум. В моче много солей кальция, белок, лейко – и эритроцитурия. Соли кальция откладываются в стенках сосудов, миокарде, эпителии почечных канальцев и эндотелии клубочков, в легочной ткани, иногда в роговице и конъюнктиве. Развивается гиперхолестеринемия и характерные бляшки в аорте. В токсических дозах кальциферол тормозит в цикле Кребса превращение лимонной кислоты в изолимонную, что приводит к накоплению ее избытка. На субклеточном уровне наблюдается повреждение липопротеиновых мембран, нарушение структуры и функциональной активности митохондрий. Исходом отравления может быть эктопическая кальцификация и почечная недостаточность в случаях хронического отравления. В тяжелых случаях — летальный исход.

Лечение. Вследствие отсутствия специфических антагонистов до настоящего времени наиболее адекватным считается назначение глюкокортикоидов, действующих на многие ткани (например, кость, печень) противоположно кальцитриолу большинство рецепторов витамина, но с обратным знаком. При недостаточности этой терапии добавляют неорганические фосфаты (до 1,0 в сутки), блокирующие почечное окисление (активацию) витамина D и ускоряющие его элиминацию. Необходим контроль за КЩР и поддержка водного диуреза. Метаболизм витамина D ускоряют индукторы микросомальных ферментов — дифенин (например, при противосудорожной терапии, алкоголизации развивается D гиповитаминоз). Есть данные об антитоксическом действии витамина Е и тиамина. Аскорбиновая кислота может активировать метаболизм кальциферола на различных этапах, включая активацию эндогенных глюкокортикоидов.

Лечебная программа при отравлении «витамином» D

Поскольку специфической терапии не существует, а причиной патогенеза является гиперкальциемия (5,49 – 5,79 ммоль/л при физиологическом уровне в 2 раза ниже), то терапия, в основном, направлена на уменьшение кальция в организме.

При остром отравлении:

1) промывание желудка и высокая сифонная клизма,
2) вазелиновое масло per os (замедляет всасывание «витамина» D),
3) ретинол (витамин А метаболизируется до таурина, замедляющего проникновение кальция в мягкие ткани),
4) форсированный диурез (**только фуросемидом!**, тиазидные диуретики, задерживающие выведение кальция в почках, не применяют),
5) преднизолон 20 – 30[9] мг утром (эффект разовьется только через 1 – 2 недели),
6) аскорбиновая кислота до 0,3 г в сутки,
7) препараты калия, магния,
8) гипокальциевая диета.

При хроническом отравлении:

1) прекратить лечение эргокальциферолом,
2) в выполнении пп. 1 – 2 нет необходимости,
3) пп. 3 – 8 выполняются,
4) кальцитрин (препятствует выходу кальция из кости),
5) витамин Е до 0,3 в сутки (профилактирует поражение мембран эргокальциферолом),
6) тиамин до 0,02 в сутки (уменьшает симптомы отравления),
7) блокаторы кальциевых каналов,
8) при наличии сердечной недостаточности — сердечные гликозиды под прикрытием солей калия,
9) дифенин 0,117, либо фенобарбитал 0,05 для ускорения метаболизма эргокальциферола в печени.

Выведение из организма. Выводится почками и желчью.

Измерение. Активность кальциферолов обычно измеряется в международных единицах (МЕ). Одна МЕ кальциферола определяется как активность 0,025 мкг холекальциферола в биологических тестах на крысах или цыплятах. Поэтому 1 мкг холекальциферола эквивалентен 40 МЕ.

Для измерения различных форм кальциферолов разработаны различные биологические, химические и физические методы. Сравнительные анализы по определению связывания белка являются чувствительными и специфическими методами и находят широкое применение для измерения уровней отдельных метаболитов. Наилучший способ определения статуса кальциферола заключается в определении концентрации кальцидиола в плазме. Другим ранним индикатором недостаточности кальциферолов является возрастание активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

[9] Дозы указаны для взрослых!

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляют кальциферолы?
2. Почему неверно утверждение, что кальциферолы это витамины?
3. Какие продукты являются алиментарным источником кальциферолов?
4. Способны ли кальциферолы, к накоплению в организме?
5. Какие симптомы наблюдаются при дефиците кальциферолов?
6. Какие симптомы наблюдаются при остром отравлении кальциферолами у детей?
7. Какие симптомы наблюдаются при остром отравлении кальциферолами у взрослых?
8. Какова связь между эргокальциферолом и холекальциферолом?
9. Назовите симптомы хронического отравления кальциферолами?
10. Какова роль ультрафиолета в реализации биологического действия кальциферолов?
11. Необходимо ли ультрафиолетовое облучение после приема эргокальциферола?
12. Какие биологические функции выполняют кальциферолы?
13. Как применяют и дозируют кальциферолы?
14. Как соотносится активность нативного 1,25-дигдроксихолекальциферола в международных единицах с активностью фармацевтических форм в граммах?
15. Каковы показания и противопоказания к назначению кальциферолов?
16. Пользуясь табл. 6, найдите продукты питания с максимальным и минимальным содержанием кальциферолов.
17. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита кальциферолов?
18. Какой макроэлемент необходим для реализации биологического действия токоферолов?
19. Как кальциферолы выводятся из организма?
20. Как кальциферолы влияют на вероятность развития раковых опухолей?
21. Как Вы думаете, влияют ли кальциферолы на состояние кожи? А если поискать в литературе?

Таблица 6.

Содержание 1,25-дигидроксихолекальциферола в продуктах питания
(мкг/100 г продукта)

Продукт	**1,25-$(OH)_2$ D_3**	Продукт	**1,25-$(OH)_2$ D_3**
Бифидолакт сухой	17,0	Масло сливочное	1,5
Яйцо куриное	2,2	Молоко сухое цельное	0,25
Сыр «Чеддер»	1,0	Сливки, 20% жирн.	0,12
Сметана 30% жирности	0,15	Молоко коровье	0,05
Сливки, 10% жирности	0,08	Молоко сухое обезжиренное	0,03
Смеси молочные, ацидофильные сухие	16,0	Мороженое сливочное	0,02
		Молоко сгущенное	0,05

Задание

Подберите к предложенным фразам подходящие по смыслу пропущенные слова из нижеперечисленного списка.

1. … — основной представитель группы веществ с витамин Е активностью.
2. … является предшественником холекарциферолов.
3. … являются предшественниками ретинола.
4. Активная форма холекальциферола образуется в … .
5. Анемия — симптом дефицита …
6. Витамин К участвует в … .
7. Витамин А образуется только в …
8. Все жирорастворимые витамины в организме …
9. Гормональная функция характерна для …
10. Дифференцирующая функция характерна для …
11. Кальцитонин может увеличивать … .
12. Коферментная функция токоферолов … .
13. Наличие … является общим свойством ретиноидов, каротиноидов, токоферолов, кальциферолов и убихинона.
14. Основной эффект 1,25-дигидроксихолекальциферола — стимуляция активной … .
15. Повреждением ЦНС сопровождается дефицит …
16. При эритропоэтической протопорфирии фотозащитное действие оказывает …
17. Расщепление каротинов на молекулы ретинола происходит в … под действием … в присутствии … .
18. Ретиноиды и 1,25-дигидроксихолекальциферол попадают в клетку путем … .
19. С точки зрения химии витамин К является … .
20. Холекальциферол является … животного происхождения.

Варианты ответов:

1. Каротиноиды; 2. Полиеновая цепь; 3. Ткани животных; 4. Ретинол; 5. Кальциферолы; 6. Холестерол; 7. β-Каротин; 8. Не известен; 9. Филлохинон; 10. Кишечник; 11. В-Каротиндиоксигеназа; 12. Секостероид; 13. Абсорбция кальция и фосфата из кишечника; 14. Молекулярный кислород; 15. Почка; 16. Кумулировать; 17. α-Токоферол; 18. Карбоксилирование остатков γ-аминомасляной кислоты; 19. 1,25-дигидроксихолекальциферол; 20. Свободная диффузия.

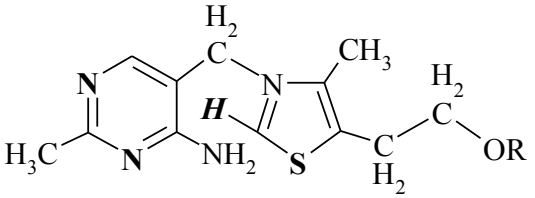
Ключ: 1. 16; **2.** 6; **3.** 1; **4.** 15; **5.** 4, 18; **6.** 17; **7.** 3; **8.** 16; **9.** 4, 19; **10.** 4; **11.** 13; **12.** 8; **13.** 2; **14.** 13; **15.** 4.; **16.** 7; **17.** 10, 11, 14; **18.** 20; **19.** 9; **20.** 12.

ВИТАМИНЫ, С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ОБМЕН (водорастворимые)

ВИТАМИН B_1

4-метил-5-оксиэтил-N-(2-метил-4-амино-5-метилпиримидил)-тиазолий

Синонимы: Анейрин, Аневрин, тиамин, антиневритный витамин.



R= H; **R**= $P(OH)_2$ (=O) ; **R**= OH–P(=O)–O–P(=O)–OH

Брутто-формула: $C_{12}H_{17}N_4OS$

Молекулярная масса: 265,35

Растворимость: в воде

Впервые обнаружен Х. Эйкманом в 1906 г., строение установлено независимо Р. Уильямсом и Р. Греве в 1936 г., синтез осуществлен Р. Уильямсом в 1936 г. В 1937 г. К. Локман и П. Шустер выделили чистую «кокарбоксилазу» — диализируемый кофермент, необходимый для декарбоксилирования пирувата, который был идентифицирован как тиаминдифосфат.

Доза: 0,002 и 0,05, его фосфолированные формы (фосфотиамин — 0,01; кокарбоксилаза — 0,05.

Суточная потребность: 1 – 1,5 – 2 мг.

Алиментарный источник: рисовые отруби.

Антивитамины тиамина. Антивитамины тиамина делятся на две группы — структурные аналоги тиамина (изостерические) и тиаминазы I и II (аллостерические). Структурные аналоги могут входить в состав молекул

VII век. Первое классическое описание болезни бери-бери в трактате по этиологии и симптомам заболевания (автор Чао-Ян-Фанг Ву Чин).

1882 – 86 К. Такаки, врач японской армии, уменьшает заболеваемость бери-бери в японском флоте, улучшив рацион питания моряков.

1897 Голландские офицеры медики Эйхман и Гринс демонстрируют, что симптомы болезни бери-бери можно вызвать у цыплят, если их кормить полированным рисом, но эти симптомы не появляются или исчезают, если в корм цыплят добавлять рисовые отруби.

1912 Казимир Функ выделяет фактор, препятствующий возникновению болезни бери-бери из экстракта рисовых отрубей и называет его витамином – амином, важным для жизни. Название быстро приживается и позволяет привлечь внимание к новой концепции, объясняющей возникновение ряда болезней недостатком в пище определенных веществ.

1915 Мак Коллум и Девис предлагают водорастворимый витамин B_1 в качестве фактора против болезни бери-бери.

1926 Джансен и Донат выделяют фактор против болезни бери-бери из рисовых отрубей.

1927 Британский Медицинский Исследовательский Совет предлагает витамин B_1 для профилактики и лечения болезни бери-бери.

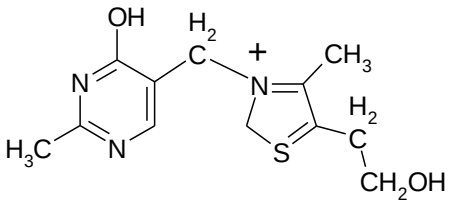
1936 Роберт Вильямс, который первым начал экспериментировать с витамином B_1 для лечения болезни бери-бери в 1910 году в Маниле, устанавливает и публикует химическую формулу витамина, дав ему название тиамин.

1937 Впервые запущено коммерческое производство тиамина.

1943 Группы Вильямса и Фольца осуществляют диетические исследования, в котором указывается на недостаточность витамина B_1 в продуктах питания, производимых в США.

1943 FDA of USA устанавливает стандарты витаминизации муки, требующие обязательного добавления тиамина, ниацина, рибофлавина и железа в белую муку.

карбоксилаз, вытеснять из них тиамин, вызывая ингибирование их действия. К ним относятся окситиамин (формулу см. ниже), пиритиамин и неопиритиамин.



Тиаминазы способны расщеплять молекулу тиамина на две неактивные части: пиримидиновую и тиазольную. К аллостерическим антивитаминам тиамина допустимо отнести разрушающий его пиридоксин.

Физико-химические свойства: тиамин построен из двух циклических систем — пиримидина (шестичленный ароматический гетероцикл, содержащий два атома азота) и тиазола (пятичленный ароматический гетероцикл, включающий атомы азота и серы), соединенных метиленовой группой (см. стр. формулу). Коферментной формой является тиаминдифосфат. Тиамин и тиаминдифосфат — бесцветные моноклинические твердые иглы, легко растворимые в воде, ледяной уксусной кислоте, несколько хуже в этиловом и метиловом спиртах и нерастворим в хлороформе, эфире, бензоле, ацетоне. В нейтральной среде его спектр поглощения имеет два максимума — 235 и 267 нм, а при pH 6,5 один: 245 – 247 нм. Из водных растворов тиамин может быть осажден фосфорно-вольфрамовой или пикриновой кислотой. Устойчивы в кислой среде при температуре 140°С. Кислые растворы витамина B_1 можно стерилизовать. В кислой среде витамин разлагается только при длительном нагревании, образуя 5-гидроксиметилпиримидин, муравьиную кислоту, 5-аминометилпиримидин, тиазоловый компонент витамина и 3-ацетил-3-меркапто-1-пропанол. Поэтому кислые растворы витамина B_1 можно стерилизовать. Среди продуктов распада витамина в щелочной среде идентифицированы тиотиамин, сероводород, пиримидодиазепин и др.

При варке пищи витамин может разрушаться, либо вымываться в воду. Устойчив к ультрафиолетовым лучам. В щелочных условиях тиазольное кольцо тиамина раскрывается с потерей витаминных свойств. Поэтому при приготовлении пищи в слабощелочных условиях, либо введении тиамина внутрь организма в растворах со щелочной реакцией, например, бикарбоната натрия, либо трисамина, тиамин разрушается.

Дефицит тиамина сопровождается нарушением углеводного обмена, вследствие которого происходит накопление молочной и пировиноградной кислот, обеспечивающих развитие патогенетических изменений, при этом наблюдаются:

✓ утомляемость, апатия, раздражительность, депрессия, сонливость, нарушение концентрации внимания, анорексия, тошнота, боли в животе (**ранние симптомы!**);

✓ нарушения функций желудочно-кишечного тракта, связанные со снижением тонуса кишечника (срыгивания, рвота, запоры);
✓ периферическая нейропатия (нарушение чувствительности, рефлексов, двигательные нарушения);
✓ синдром Корсакова (расстройства памяти на текущие события, ориентирования на месте и во времени, конфабуляции);
✓ болезнь бери-бери (от сингальского beri — слабость, дословный перевод — «не могу, не могу»), другое название — какке, протекающая в трех формах:

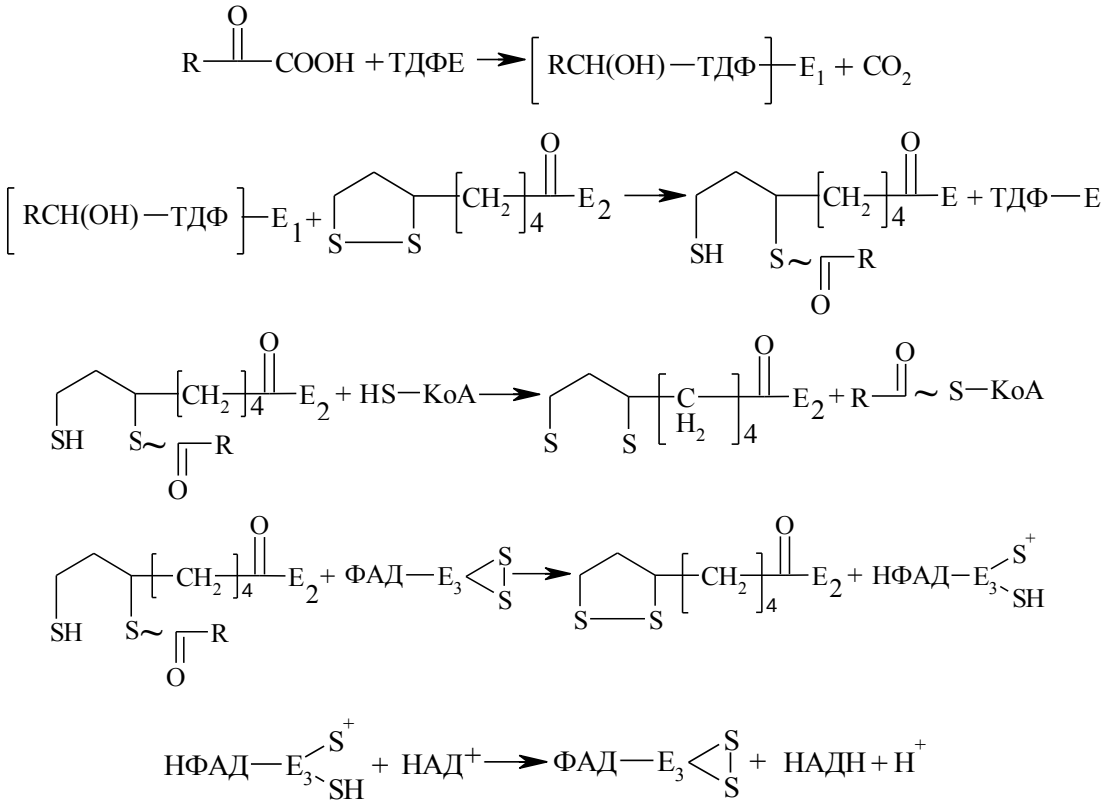
➢ **влажная**, преимущественно поражение сердечно – сосудистой системы. У больных увеличивается сердце, учащается пульс. Аппетит снижается, появляются запоры. Наблюдается резкое общее истощение, сердечная недостаточность, сердечнососудистые расстройства, распространённый или частичный отёк, анорексия, слабость, быстрая утомляемость,
➢ **сухая**, преимущественно поражение нервной системы[10] — полиневрит, потеря массы, атрофия мышц, парестезии, атаксия, энцефалопатия Верникe (собственно бери-бери): нарушения психики, расстройства координации, глазодвигательные расстройства;
➢ **детская бери-бери**, при которой симптомы рвоты, конвульсии, вздутие живота и отсутствие аппетита появляются внезапно и могут привести к летальному исходу от сердечной недостаточности.

Часто предельная недостаточность тиамина, требующая дополнительного потребления данного витамина, наблюдается в следующих ситуациях:
✓ у женщин в период беременности и кормления грудью;
✓ при тяжелых физических нагрузках;
✓ при регулярном употреблении большого количества спиртного;
✓ при большом количестве потребляемых углеводов в рационе питания;
✓ при ряде заболеваний (дизентерия, диарея, рак, тошнота/рвота, заболевания печени, инфекционные заболевания, воспаление щитовидной железы).
✓ тиамин разрушается ферментом тиаминазой, которым особенно богата сырая рыба, в связи с чем, дефицит тиамина часто встречается у северян, потребляющих строганину;
✓ известно также об увеличении потерь тиамина у рабочих горячих цехов, при производственном контакте с сероуглеродом, тетраэтилсвинцом у обслуживающего персонала бензозаправок и нефтепроизводства.

Коферментные функции. Активной формой витамина B_1 является тиаминдифосфат (ТДФ, ТРР — англ.), выполняющий функцию кофермента при переносе гидроксиалкильных групп («активированных альдегидов»), например, в реакции окислительного декарбоксилирования α-кетокислот, а также в транскетолазной реакций гексозомонофосфатного пути.

[10] Нервные нарушения (полиневриты) при бери-бери могут оканчиваться параличами. Характерна походка больного бери-бери: в начале заболевания он ступает на пальцы и наружный край стопы, щадя пятку. Затем, вследствие слабости конечностей, переходит на костыли.

Декарбоксилирование пировиноградной и α-кетоглютаровой кислот, расщепление С—С связей α-кетокислот и α-кетоспиртов, что обеспечивает возможность синтеза коэнзима А. Все реакции, катализируемые ТДФ, можно свести к нескольким типичным вариантам: простое и окислительное декарбоксидирование α-кетокислот, ацилоиновая конденсация, фосфорокластическое расщепление кетосахаров. Ферментные системы, принимающие участие в этих реакциях, по-видимому, едины в основных принципах своего действия; различна лишь последующая судьба «активного альдегидного осколка», возникающего на первых этапах процесса. Роль собственно декарбоксилирующего фрагмента полиферментного комплекса дегидрогеназы, содержащего ТДФ и последовательность всех других, связанных с ним реакций показана ниже:



В системе транскетолазы (ТК) «активный альдегидный» осколок представлен гликолевым радикалом, переносимым от соответствующих источников (ксилулозо-5-фосфат, фруктозо-6-фосфат, оксипируват и др.) на различные акцепторы (рибозо-5-фосфат, эритрозо-4-фосфат, глюкозо-6-фос-фат). В фосфокетолазной реакции «активный гликолевый» радикал превращается непосредственно в ацетилфосфат.

ТДФ–зависимая пируватдегидрогеназа принимает участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты (пирувата) с образованием ацетилкоэнзима А. При этом пируват, образующийся в результате гликолитического расщепления глюкозы, включается в цикл трикар-

боновых кислот, где окисляется до CO_2 и H_2O. Образующийся в этом процессе ацетилкоэнзим А служит донором остатка уксусной кислоты в синтезе жирных кислот, стеринов, в т.ч. холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот, ацетилхолина и др.

Накопление пирувата, наблюдающееся при дефиците тиамина, является основным патофизиологическим механизмом поражения центральной нервной системы, вызванном дефицитом тиамина.

ТДФ-зависимая 2-оксоглутаратдегидрогеназа катализирует окислительное декарбоксилирование 2-оксоглутаровой кислоты с образованием янтарной кислоты. Кроме того, ТДФ принимает участие в окислительном декарбоксилировании кетокислот с разветвленным углеродным скелетом — 2-оксоизовалериановой, 3-метил-2-оксовалериановой и 4-метил-2-оксопентановой, являющихся продуктами дезаминирования аминокислот валина, изолейцина и лейцина.

ТДФ–зависимая транскетолаза — фермент пентозофосфатного цикла окисления углеводов, являющегося основным источником восстановленного никотин - амиддинуклеотидфосфата, который используется как донор водорода в реакциях восстановления, и рибозо-5-фосфата, входит в состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Зависимые ферменты:

- пируватдекарбоксилаза, α–кетоглутаратдекарбоксилаза (цикл Кребса). Декарбоксилируемое вещество присоединяется на место водорода, выделенного жирным курсивом, и претерпевает декарбоксилирование, а далее переносится на дегидролипоевую кислоту;
- транскетолаза (пентозофосфатный путь).

Некоферментные функции. В суточной дозировке тиамин ослабляет токсическое влияние на лейкопоэз противоопухолевых препаратов винбластин и циклофосфан, что явно не связано с его коферментными эффектами. Возможно, что тиаминдифосфат, либо тиаминтрифосфат участвует в переносе через мембрану нейронов ионов натрия. Вероятно участие различных фосфорных эфиров витамина в активном переносе богатых энергией фосфатных групп (ангидридная связь в ТДФ макроэргическая).

В настоящее время, в результате целенаправленного синтеза производных тиамина получены новые данные об его участии в окислительно-восстановительных реакциях и перефосфорилировании, не имеющих ничего общего с коферментыми функциями витамина. Очевидно, что участие ТДФ в окислительно-восстановительных реакциях или в процессах перефосфорилирования должно сочетаться с исключением возможности одновременного функционирования его как кофермента, поскольку в первом случае необходима деполяризация и раскрытие тиазолового цикла, а во втором — свободное положение фосфорилированного оксиэтильного радикала. Разнообразию активных группировок в молекуле тиамина соответствует каждый раз особая форма — протеидизации, блокирующая одни

и обнажающая одновременно другие, важные для соответствующей функции, участки молекулы витамина.

Протеидизация через пирофосфатный радикал отвечает коферментной функции и оставляет, доступными для субстрата 2–й углерод тиазола и аминогруппу пиримидинового компонента. Поскольку 80 – 90% тиамина, присутствующего в тканях, освобождается лишь при кислотном и ферментативном гидролизе, можно считать, что все связанные формы витамина находятся в протеидизированном, т.е. связанном с белками, состоянии.

Прием во время беременности, по-видимому, не представляет опасности.

Применение: сердечная недостаточность, невриты, нейропатии, энцефалопатии, сахарный диабет (снимает инсулинорезистентность).

Отравление тиамином. Быстрое внутривенное введение больших доз тиамина вызывает коллапс, вследствие блокады N-холинорецепторов ганглиев, частичный, а в тяжелых случаях полный, нейромышечный блок с нарушением дыхания, угнетение ЦНС. Тиамин относится к лекарствам, при приеме которых возможно развитие анафилактического шока. Шокогенность тиамина довольно высока — 2,69%. Инъекционные формы тиамина очень летучи, имеют специфический запах. Одна из причин формирования высокого уровня аллергии на тиамин заключается в аэрогенном пути поступления его летучей фракции.

Лечение отравлений тиамином: прозерин, препараты кальция. Sic! Малоэффективная терапия, но другой не существует.

Концентрация тиамина у человека составляет 0,5 – 1,3 мкг/100 мл в сыворотке и 3,5 – 11,5 мкг/100 мл в крови.

Выведение из организма. Удаляется с мочой в неизменном виде.

Измерение. Нормальный уровень содержания тиамина у человека составляет 0,5 – 1,3 мкг/100 мл в сыворотке и 3,5 – 11,5 мкг/100 мл в крови. Для оценки уровня содержания тиамина у человека использовались различные методы:

✓ уровень содержания тиамина в крови. Кровь содержит только около 0,8% всего имеющегося в организме тиамина, и концентрация тиамина в крови слишком низка для проведения точной экстраполяции на общее содержания тиамина в организме. Однако, существует относительно точный микробиологический метод, использующий Ochromonas danica, который может быть применен к крови в целом, красным и белым кровяным тельцам, или любым другим жидкостям и тканям организма;

✓ выделение тиамина с мочой. Измерение уровня содержания тиамина, выделяемого с мочой, также не является достаточно надежным методом оценки запасов тиамина в тканях, и, также как и измерение уровня содержания тиамина в крови, отражает только количество тиамина, поступившего в организм непосредственно перед этим;

✓ при окислении тиамина железосинеродистым калием в щелочной среде образуется тиохром — соединение, имеющее сильную голубую флуоресценцию в ультрафиолетовом свете. Интенсивность флуоресценции пропорциональна количеству тиамина. Измерение осуществляют с помощью флуориметра;
✓ тиамин необходим для нормального метаболизма пирувата: повышение уровня содержания пирувата и лактата в крови могут свидетельствовать о недостатке тиамина в организме;
✓ один из наиболее надежных методов установления функционального статуса тиамина является определение ферментативной активности транскетолазы, использующей тиамин в качестве кофермента. Измерение уровня транскетолазной активности позволяет судить о содержании тиамина в организме.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_1?
2. Что такое бенфотиамин?
3. Обладают ли фосфорилированные формы тиамина и бенфотиамин какими-либо клиническими преимуществами по сравнению с тиамином?
4. Какие продукты являются алиментарным источником тиамина?
5. Какие симптомы наблюдаются при дефиците тиамина?
6. Назовите антивитамины тиамина.
7. Какие коферментные функции выполняет тиамин?
8. Какие некоферментные функции выполняет тиамин?
9. Как лечить отравление тиамином?
10. Возможно ли применять тиамин во время беременности?
11. Каковы показания к применению тиамина?
12. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита тиамина?
13. Как тиамин выводится из организма?
14. Пользуясь таблицей «Содержание витамина B_1 в продуктах питания», назовите продукты питания с максимальным и минимальным содержанием тиамина?
15. Возможно ли внутривенное капельное введение тиамина в растворе бикарбоната натрия? Концентрированном растворе глюкозы?
16. Какова реакция тиамина на свет?
17. Какое наиболее частое осложнение встречается при использовании тиамина?
18. Что необходимо предпринять для профилактики этого осложнения?
19. При какой диете возникают условия, увеличивающие потребность в тиамине? Почему?
20. Дефицит какого витамина вызывает дефицит тиамина?

Таблица 7.

Содержание витамина B_1 в продуктах питания

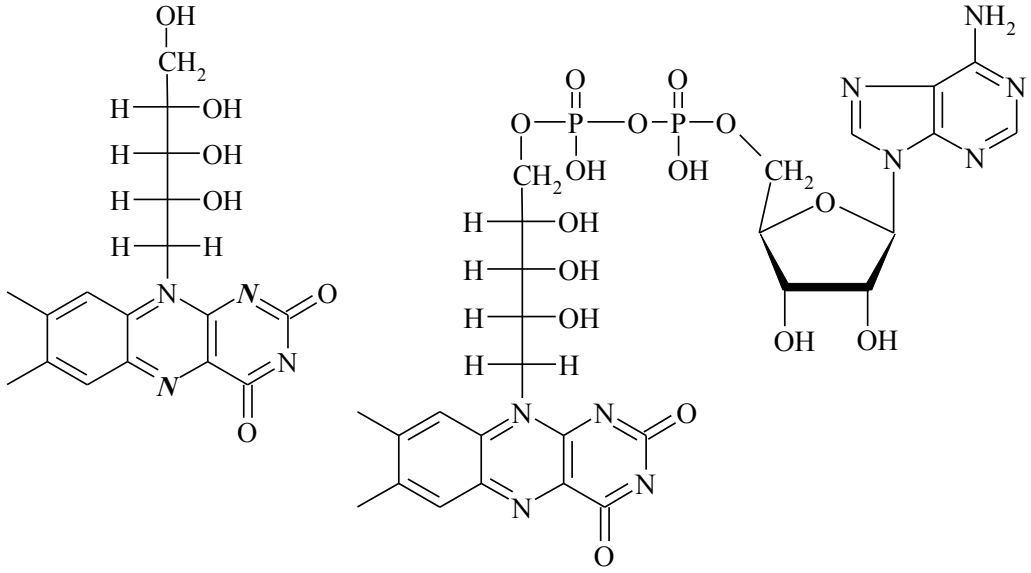
(мг/100 г продукта)

Продукт	Тиамин	Продукт	Тиамин	Продукт	Тиамин	Продукт	Тиамин
Горох	0,81	Дрожжи	0,6	Крупа овсяная	0,49	Крупа «Геркулес»	0,45
Крупа гречневая	0,43	Мука ржаная обойная	0,42	Крупа пшеничная	0,42	Свинина жирная	0,4
Почки	0,39	Сердце	0,39	Орехи грецкие	0,38	Горошек зеленый	0,34
Фундук	0,3	Печень	0,3	Молоко сухое	0,27	Хлеб пшеничный зерновой	0,27
Крупа ячневая	0,27	Мука пшеничная 1с	0,25	Сосиски, колбаса вареная	0,25	Шпик свиной	0,25
Бифидолакт	0,2	Хлеб столовый подовый	0,19	Хлеб ржаной формовой	0,18	Мука пшеничная, в.с.	0,17
Макароны в.с.	0,17	Мука ржаная сеяная	0,17	Ставрида	0,17	Булка сдобная, батон	0,16
Масло сливочное	0,15	Крупа манная	0,14	Мозги	0,12	Крупа перловая	0,12
Мясо кролика	0,12	Сухари сливочные	0,12	Картофель	0,12	Хлеб пшеничный в.с.	0,11
Легкое	0,1	Какао	0,1	Капуста брюссельская	0,1	Шпинат	0,1
Перец красный	0,1	Треска	0,09	Баранина	0,08	Крупа рисовая	0,08
Чеснок	0,08	Печенье сухарное	0,08	Кофе в зернах	0,07	Куры	0,07
Яйцо куриное	0,07	Чай	0,07	Перец зеленый сладкий	0,06	Помидоры	0,06
Молоко сгущенное	0,06	Говядина	0,06	Морковь красная	0,06	Капуста кольраби и краснокочанная	0,05

ВИТАМИН B_2

6,7-Диметил, 9-рибитилизоаллоксазин

Синонимы: рибофлавин, лактофлавин, витамин G, овофлавин, гепатофлавин, вердофлавин и урофлавин, витамин роста.



Брутто-формула: $C_{17}H_{20}N_4O_6$
Молекулярная масса: 376,36
Растворимость: в воде

Впервые обнаружен в 1879 г. как желтый пигмент молока, установили строение и осуществили синтез независимо друг от друга группы П. Каррера и Р. Куна в 1935 г.

Доза: 0,005 – 0,01 г, флавинат — 0,002 г и 0,01 г, максимальная — 19 мг/сут.

Суточная потребность: 1,3 – 1,7 – 4 мг.

Алиментарный источник: молоко, яйца, печень, свиное сердце, почки, дрожжи, частично за счет микрофлоры кишечника.

Антивитамины рибофлавина. Изостерические: атербин, акрихин, делагил, хингамин транквилизаторы триоксазинового ряда (нарушают синтез коферментной формы и подавляют утилизацию рибофлавина), изорибофлавин, галактофлавин, токсофлавин, левомицетин, террамицин, тетрациклин, мегафен.

1879 Блит выделяет из сыворотки лактохром, водорастворимый, желтый флуоресцентный материал.

1932 Варбург и Кристиан выделяют желтый фермент из пивных дрожжей и высказывают предположение, что он играет важную роль в клеточном дыхании.

1933 Кун, Георги и Вагнер-Йорег выделяют из яичного белка и сыворотки желтый кристаллический пигмент, стимулирующий рост клеток, и названный ими витамином B_2.

1934 Группа Куна в Хейдельберге и группа Каррера в Цюрихе синтезируют чистый рибофлавин.

1937 Фармацевтический совет Американской Медицинской ассоциации присваивает витамину название «рибофлавин».

1937 Теорель определяет структуру флавинового мононуклеотида ФМН.

1941 Группа Себреля демонстрирует клинические признаки рибофлавиновой недостаточности в экспериментах на добровольцах.

1968 Глатцель и его группа предлагают использовать тест по измерению активности глютатион-редуктазы эритроцитов для определения статуса рибофлавина.

Физико-химические свойства: D-рибитильное производное гетероциклической системы изоаллоксазина, то есть в состав молекулы входит спирт рибитол и гетероциклический флавин. Кристаллы желто-оранжевого цвета имеют специфичный «рибофлавиновый» запах. Молекула рибофлавина обладает окислительно-восстановительными свойствами, присоединяя два протона, восстанавливается в бесцветное лейкосоединение. Плохо растворим в воде и спиртах. Как сухое вещество, так и водные растворы обладают желто-зеленой флюоресцирующей окраской. Быстро разрушается на свету ультрафиолетовыми лучами с потерей коферментной активности, поэтому рибофлавин необходимо хранить в темноте, а при внутривенном капельном введении закрывать флакон с раствором рибофлавина не пропускающим свет пакетом. Рибофлавин, хранимый в стеклянных бутылках при ярком солнечном свете, разрушается на 85 % в течение 2 час.

Дефицит рибофлавина сопровождается:

✓ поражением кожи (кожи, себорейный дерматит, себорейная экзема, возможен псориаз);

✓ слизистых оболочек полости рта (трещины кожи, ангулярный стоматит, глоссит, атрофия сосочков языка, хейлит, заеды);

✓ глаз (нарушение остроты зрения, помутнение хрусталика, жжение кожи вокруг глаз и острая боль в глазах, конъюнктивит, слезотечение);

✓ при тяжелых дефицитах:

- задержкой роста у детей,
- нарушением кроветворения (нормохромная анемия, гипоплазия костного мозга),
- работы ЖКТ, мышечной слабостью,
- деятельности нервной системы (бессонница, атаксия, судороги).

Развитию дефицита рибофлавина подвержены:

✓ тяжелые травматологические больные, в частности ожоговые, либо после массивных хирургических операций;

✓ пациенты, с хроническим болезненным состоянием:

- ревматоидная лихорадка,
- туберкулез,
- вялотекущий бактериальный эндокардит,
- сахарный диабет,
- воспаление щитовидной железы,
- цирроз печени;

✓ пожилые женщины, принимающие пероральные контрацептивы;

✓ дети и подростки из малообеспеченных семей;

✓ дети, страдающие хроническими болезнями сердца;

✓ люди, не включающие в свой рацион молочные продукты;

✓ малолетние дети с повышенным содержанием билирубина в сыворотке крови и проходящие продолжительный курс фототерапии.

Коферментная функция: известно несколько коферментов, на основе рибофлавина:

✓ флавинмононуклеотид (ФМН, FMN), впервые выделен из сердечной мышцы А. Сент-Дьерди в 1932 г;

✓ флавиндиаденинуклеотид (ФАД, FAD), впервые выделен О. Г. Варбургом и В. Христианом в 1938 г;

✓ 8α-(N-L-гистидил)-FAD;

✓ 8α-(N-L-цистениил)-FAD.

ФМН синтезируется в организме животных из свободного рибофлавина и АТФ при участии специфического фермента рибофлавинкиназы в присутствии ионов магния:

Рибофлавин + АТФ → Рибофлавин-5`-фосфат (ФМН) + АДФ

Образование ФАД в тканях также протекает при участии специфического АТФ–зависимого фермента ФМН–аденилилтрансферазы в присутствии ионов магния. Исходным веществом для синтеза является ФМН:

Рибофлавин-5`-фосфат + АТФ → ФАД + Пирофосфат

FMN и FAD являются простетическими группами флавопротеинов, входят в состав различных дегидрогеназ: переносят два атома водорода в виде гидрид-ионов с одного субстрата на другой. При этом атомы временно присоединяются к атомам азота конденсированного гетероцикла (на рис. выделены жирным курсивом). Участвуют в окислительно-восстановительных реакциях и переносе водорода, синтезе порфирина, обмена углеводов, аминокислот, железа.

Различают 2 типа химических реакций, катализируемых флавопротеинами. К первому относятся реакции, в которых фермент осуществляет прямое окисление с участием кислорода, т.е. дегидрирование (отщепление электронов и протонов) исходного субстрата или промежуточного метаболита. К ферментам этой группы относятся оксидазы L- и D-аминокислот, глициноксидаза, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза и др. Вторая группа реакций, катализируемых флавопротеинами, характеризуется переносом электронов и протонов не от исходного субстрата, а от восстановленных пиридиновых коферментов. Ферменты этой группы играют главную роль в биологическом окислении.

Зависимые ферменты:

➢ NADH-дегидрогеназа (FMN) (комплекс I дыхательной цепи на внутренней мембране митохондрий);

➢ альдегиддегидрогеназа (FAD) (ацетальдегид, метаболизм спирта);

➢ анаэробные дегидрогеназы;

➢ ацил-КоАдегидрогеназа (FAD) (β-окисление жирных кислот);

- аэробные дегидрогеназы или флавопротеины (образуют H_2O_2);
- глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (FMN) (глицеролфосфатный NADH-переносящий челнок, глюконеогенез из глицерина, синтез глицерина);
- глюкозооксидаза (FAD) (получается из грибов, используется для определения глюкозы);
- дигидролипоилдегидрогеназа (FAD) (пируват/α–кетоглутаратдегидрогеназный комплекс);
- оксидаза L-аминокислот (FMN);
- скваленэпоксидаза (FAD) (синтез холестерина);
- сукцинатдегидрогеназа (FAD) (комплекс II дыхательной цепи на внутренней мембране митохондрий);
- сфинганинредуктаза (FMN) (синтез сфингозина из пальмитоил-КоА и серина);
- тиоредоксинредуктаза (FMN) (синтез дезоксирибонуклеотидов).

Некоферментные функции: не установлены.

Прием во время беременности, по-видимому, не представляет опасности.

Применение: при заболеваниях печени, миокардиодистрофиях, синдромах мальабсорбции и энтеритах.

Отравления рибофлавином. Препарат малотоксичен, отравления не известны. Но при лечении большими дозами вследствие плохой растворимости препарата в воде возможна закупорка канальцев нефронов с развитием острой почечной недостаточности.

Выведение из организма. Удаляется с мочой в неизменном виде.

Измерение. Для оценки уровня содержания рибофлавина у человека используются различные микробиологические и флуориметрические методы. Микробиологические методы являются более точными, но требуют несколько дней для проведения анализа. Количество поступающего с пищей рибофлавина можно оценить путем измерения содержания рибофлавина в моче спустя 24 часа сравнивая его с количеством выделяемого креатина. Этот метод имеет ограничения при определении недостаточности рибофлавина, поскольку он позволяет оценить количество поступающего с пищей рибофлавина, но не его запасы в организме. Кроме того, на результаты такого рода анализа оказывают побочное влияние другие факторы. Аналогичные ограничения имеет метод измерения содержания рибофлавина в плазме крови. Уровень эритроцитов может служить индикатором накопления рибофлавина, но поскольку изменения этого параметра чрезвычайно малы, интерпретация результатов оказывается весьма затруднительна. Биохимический метод, дающий верное значение содержания рибофлавина, основывается на изменении активности глютатион-редуктазы эритроцитов, фермента использующего ФАД в качестве кофермента. При недостаточности рибофлавина глютатион – редуктаза эритроцитов не насыщается ФАД, так что активность фермента увеличивается при добавлении ФАД in vitro.

Различие в активности эритроцитов без добавления ФАД и после добавления ФАД называется коэффициентом активности. Для количественного определения витамина в продуктах питания используют свойство водных растворов рибофлавина флюоресцировать характерной интенсивной желто-зеленой флуоресценцией, максимальной в слабокислой и нейтральной среде. По характерной длине волны рибофлавин может быть количественно выявлен в свежих криостатных гистологических срезах.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_2?
2. Какова суточная потребность в витамине B_2?
3. Какие продукты являются алиментарным источником рибофлавина?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците рибофлавина?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит рибофлавина?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита рибофлавина, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
7. Существуют ли гипервитаминоз рибофлавина?
8. Каковы коферментные функции рибофлавина?
9. Каковы некоферментные функции рибофлавина?
10. Возможен ли прием рибофлавина во время беременности?
11. Какова роль рибофлавина в развитии тератогенеза?
12. С какими целями используют рибофлавина в клинике?
13. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита рибофлавина?
14. Пользуясь табл. 8 «Содержание витамина B_2 в продуктах питания» найдите продукты питания с минимальным и максимальным содержанием рибофлавина
15. Что обязательно необходимо сделать при внутривенном капельном введении рибофлавина?

Утверждения с однозначным ответом: Да/Нет

1. Антивитамины тиамина делятся на две группы — структурные аналоги тиамина (изостерические) и тиаминазы I и II.
2. Тиамин построен из трех циклических систем.
3. Тиамин не устойчив к ультрафиолетовым лучам.
4. Дефицит тиамина сопровождается нарушением углеводного обмена.
5. Бери-бери встречается в двух формах.
6. Быстрое внутривенное введение больших доз тиамина вызывает коллапс, вследствие блокады N-холинорецепторов ганглиев.
7. Все известные антивитамины рибофлавина изостерические.
8. Рибофлавин необходимо хранить и использовать в темноте.
9. Различают 4 типа химических реакций, катализируемых флавопротеинами.

Ключ: 1. Да. 2. Нет. 3. Нет. 4. Да. 5. Нет. 6. Да. 7. Да. 8. Да. 9. Нет.

Таблица 8.

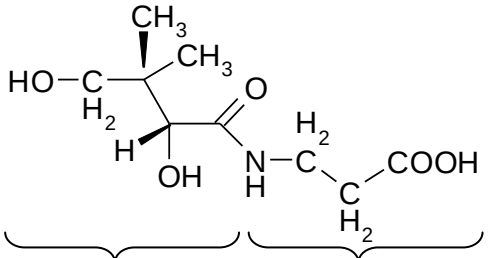
Содержание витамина B_2 в продуктах питания (мг/100 г продукта)

Продукт	B_2	Продукт	B_2	Продукт	B_2	Продукт	B_2
Печень	2,19	Молоко сухое обезжир.	1,8	Почки	1,8	Сердце	1,8
Молоко сухое цельное	1,3	Чай	1,0	Шпик свиной	0,9	Бифидолакт	0,76
Дрожжи	0,68	Сыры твердые	0,4	Яйцо куриное	0,44	Печень трески	0,41
Легкое	0,4	Сыр плавленый	0,39	Молоко сгущенное	0,38	Творог	0,3
Какао – порошок	0,3	Грибы белые свежие	0,3	Шпинат	0,25	Крупа гречневая	0,2
Колбаса полукопченая	0,2	Капуста брюссельская	0,2	Кофе в зернах	0,2	Мозги	0,19
Горошек зеленый	0,19	Мясо кролика	0,18	Консервы рыбные	0,17	Томатная паста	0,17
Кефир, ацидофилин	0,17	Треска	0,16	Сосиски, колбаса варе-ная	0,16	Мука ржаная обойная	0,15
Говядина	0,15	Горох	0,15	Молоко коровье	0,15	Кура	0,15
Баранина	0,14	Орехи грецкие	0,13	Простокваша	0,13	Масло сливочное	0,12
Ставрида	0,12	Брынза	0,12	Крупа овсяная	0,11	Сливки	0,11
Свинина жирная	0,1	Лук зеленый	0,1	Перец сладкий зеленый	0,1	Капуста цветная	0,1
Сметана	0,1	Крупа «Геркулес»	0,1	Хлеб пшеничный зерновой	0,1	Фундук	0,1
Хлеб столовый подовый	0,09	Персики	0,08	Перец сладкий красный	0,08	Хлеб ржаной формовой	0,08
Крупа ячневая	0,08	Паста «Океан»	0,08	Мука пшеничная, 1 с.	0,08	Чеснок	0,08
Майонез	0,08	Салат	0,08	Морковь	0,07	Картофель	0,07
Тыква	0,06	Абрикосы	0,06	Булка сдобная	0,06	Крупа перловая	0,06
Баклажаны	0,05	Печенье, сухари	0,05	Батон	0,05	Земляника садовая	0,05
Макароны, в.с.	0,04	Мука ржаная сеяная	0,04	Мука пшеничная, в.с.	0,04	Крупа манная, пшенная, рисовая	0,04
Редис, огурцы, свекла, помидоры	0,04	Репа, капуста, дыня	0,04	Сок томатный	0,03	Яблоки, арбуз, груши, грейпфруты, апельсины	0,03
Хлеб пшеничный, в.с.	0,03	Маргарин	0,02	Лук репчатый	0,02	Виноград	0,02

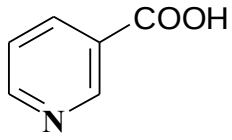
ВИТАМИН B_3

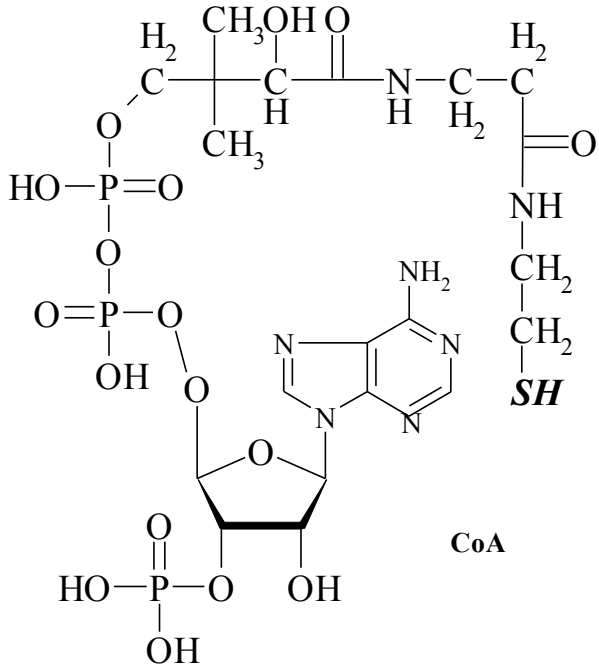
3-((2*R*)-2,4-дигидрокси-3-метибутанамидо)пропаноевая кислота, конъюгированная с этаном 1 : 1

Синонимы: пантотеновая (от лат. pantotes — вездесущий) кислота, биос II, антидерматитный фактор, антидерматитный фактор цыплят, антипеллагрический фактор цыплят, витамин B_X.



Пантоевая кислота — β-аланин





Брутто-формула: $C_6H_5NO_2$
Молекулярная масса: 123,11
Растворимость: в воде

Впервые пантотеновая кислота обнаружена Р. Уильямсом в 1938 г, строение установлено в 1938 г, синтез осуществлен Р. Уильямсом, Т. Рейхштейном, Р. Куном, и К.А. Фолкерсом в 1940 г

Доза: 0,1 – 0,5 г, до 1,5 г в сутки.

Суточная потребность: 10 мг, у кормящих женщин до 20 мг.

Алиментарный источник: дрожжи, горох, молоко, яйца, печень, сердце и почки, в достаточном количестве синтезируется кишечной палочкой.

Антивитамины пантотеновой кислоты. Антивитаминную активность в отношении пантотеновой кислоты проявляет олигосахарид, выделенный из проростков гороха. Изучен как ингибитор роста дрожжей. Препарату было дано условное название ***пизамин.*** Клинического применения не найдено. Этанол снижает тканевые концентрации пантотеновой кислоты при сопутствующем увеличении ее уровня в сыворотке.

Эти данные дают основание предполагать, что утилизация пантотеновой кислоты у страдающих алкоголизмом нарушена. Антагонистом пантотеновой кислоты, используемым в эксперименте для ускорения проявления признаков дефицита витамина, является Ω-метил пантотеновая кислота. Аналогичным действием обладает L-пантотеновая кислота. Метил-бромид, фумигант, используемый для борьбы с паразитами в местах хранения про-

дуктов питания, вызывает разрушение пантотеновой кислоты в пище, которая подвергается воздействию этого фумиганта.

Физико-химические свойства: аптечный препарат пантотената кальция представляет собой белый, легко растворимый в воде порошок. Плохо кристаллизуется и плохо растворяется в спиртах. Представляет собой амид α,γ-дигидрокси-β,β-диметилмасляной кислоты (пантоевой) и β-аланина. Соединение необходимо для биосинтеза кофермента А [КоА (CoA)] принимающего участие в метаболизме карбоновых кислот. Пантотеновая кислота легко разлагается при нагревании в щелочных или кислых растворах. Во время приготовления пищи может быть потеряно до 50% пантотеновой кислоты (вследствие выщелачивания) и до 80% в результате обработки и рафинирования пищи.

Дефицит: дерматит, алопеция, изменение миелиновых оболочек спинного мозга.

Коферментная функция: пантотеновая кислота, как кофактор кофермента А, участвует в реакциях ацетилирования и окисления**.** Пантотеновая кислота также входит в состав простетической группы ацилпереносящего белка. Тиоловая группа (выделена жирным курсивом), функционирует как переносчик ацильных групп (окисление и синтез жирных кислот, ацетилирование, окислительное декарбоксилирование, синтез стероидов, ацетилхолина). Связь между ацильной группой и тиоловой группой является макроэргической и за счет энергии этой связи возможно субстратное фосфорилирование (сукцинаттиокиназа).

1931 Уильямс и Труздейл отделяют кислую фракцию от «БИОСа», комплекса ростовых факторов дрожжей, открытого в 1901 году Уайлдерзом.

1933 Уильямс и соавт. показывают, что эта фракция является одиночной кислой субстанцией, необходимой для роста дрожжей. Так как они обнаружили эту субстанцию в разнообразных биологических материалах, они предложили назвать ее «пантотеновой кислотой».

1938 Уильямс и соавт. устанавливают химическую структуру пантотеновой кислоты.

1939 Джукс и Вулли с соавт. независимо показывают идентичность пантотеновой кислоты и антидерматитного фактора цыплят.

1940 Уильямс и Мейджер, Стиллер и соавт., Рейхштейн и Грюсснер, Кун и Виланд независимо осуществляют полный синтез витамина.

1947 Липман и соавт. идентифицируют пантотеновую кислоту как одну из составляющих кофермента, который они открыли в печени двумя годами ранее.

1953 Баддили и соавт. устанавливают полную структуру кофермента А. Липман получил Нобелевскую премию совместно с Кребсом за его работу по коферменту А и его роли в метаболизме.

1954 Бин и Ходжез сообщают, что пантотеновая кислота необходима для питания человека. Затем они и их коллеги проводят ряд исследований по вызову симптомов дефицита по этому витамину у здоровых людей, используя в своих исследованиях антагонист — Ω-метил пантотеновую кислоту.

1965 Пью и Уакил идентифицируют белок – переносчик ацильной группы в качестве одной из активных форм пантотеновой кислоты.

1976 Фрай и его сотрудники измеряют метаболический ответ человека на депривацию пантотеновой кислоты без использования антагониста.

Зависимые ферменты:

- β-оксиацил-КоАдегидрогеназа, тиолаза (β-окисление жирных кислот);
- ацетаттиокиназа (метаболизм этилового спирта и треонина);
- ацетил-КоАкарбоксилаза (синтез жирных кислот);
- ацетоацетил-КоАсинтетаза или сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансфераза (мобилизация кетоновых тел);
- ацил-КоАдегидрогеназа, д2-еноил-КоА-гидратаза;

- ацил-КоАсинтетаза (мобилизация жирных кислот и синтез жиров);
- гидроксиметилглутарилсинтетаза, гидроксиметилглутариллиаза (синтез кетоновых);
- дигидролипоилтрансфераза (обмен пирувата и α-кетоглутарата);
- пальмитилсинтетаза (синтез жирных кислот. Пантотеновая кислота входит в состав фермента, а также кофермента КоА);
- пропионал-КоАкарбоксилаза, метилмалонил-КоАрацемаза, метилмалонил-КоА-мутаза (метаболизм жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, метионина, изолейцина и валина);
- цитратлиаза (транспорт Ацетил-КоА в цитоплазму для синтеза жирных кислот);
- цитратсинтетаза, сукцинаттиокиназа (цикл Кребса).

Некоферментные функции не известны.

Прием во время беременности, по-видимому, не представляет опасности.

Применение: сердечная недостаточность, передозировка сердечных гликозидов, невриты, трофические язвы, токсикоз беременности, дерматиты и ожоги (местно), атония кишечника, лечение токсических эффектов аминогликозидов.

Отравления пантотеновой кислотой: не известны, препарат не токсичен.

Выведение из организма. Выводится с мочой в неизменном виде.

Измерение. Современные микробиологические методы определения пантотеновой кислоты с применением в качестве тест-организмов Lactobacillus arabinosus или Saccharomycoides ludwigii КМ высокочувствительны и специфичны, но трудоемки и отнимают много времени. Перед анализом образцы, содержащие связанный витамин, подвергают гидролизу с использованием ферментов. Химические методы отнимают меньше времени, но менее чувствительны. Они основаны на колориметрическом измерении содержания β-аланина, реакции с нингидрином или 1,2-нафтохинон-4-сулъфонатом. Результаты, получаемые с использованием радиоиммуноанализа, по сравнению с результатами, получаемыми с применением микробиологических методов, обладают преимуществом. Кроме того, существуют хроматографические и ферментативные методы определения пантотеновой кислоты.

Состояние питания обычно оценивается по количеству пантотеновой кислоты, выделяющейся с мочой. Уровень менее 1 мг в течение суток рассматривается как ненормально низкий. Подозрение на недостаточное потребление с пищей подтверждается в результате определения общей концентрации пантотеновой кислоты в цельной крови, если она ниже 1 мг/л. Другим методом, предлагаемым для оценки состояния питания, является тест ацетилирования сульфаниламида, с помощью которого определяется активность кофермента А в крови.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_3?
2. Какова суточная потребность в витамине B_3?
3. Какие продукты являются алиментарным источником?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците пантотеновой кислоты?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит пантотеновой кислоты?
6. Существуют ли гипервитаминоз пантотеновой кислоты?
7. Каковы коферментные функции пантотеновой кислоты?
8. Каковы некоферментные функции пантотеновой кислоты?
9. Возможен ли прием пантотеновой кислоты во время беременности?
10. С какими целями используют пантотеновую кислоту в клинике?
11. Пользуясь табл. 9, найдите продукты питания, содержащие максимальное и минимальное содержание пантотеновой кислоты.

Утверждения с однозначным ответом: Да/Нет

1. Пантотенат кальция представляет собой белый, легко растворимый в воде порошок.
2. Пантотеновая кислота устойчива при нагревании в щелочных или кислых растворах.
3. Пантотеновая кислота может быть использована при отравлении сердечными гликозидами.
4. Пантотеновая кислота участвует в разрушении коэнзима А.
5. Состояние питания обычно оценивается по количеству пантотеновой кислоты, выделяющейся с мочой.
6. Дефицит пантотеновой кислоты не существует.

Ключ: 1. Да. 2. Нет. 3. Да. 4. Нет. 5. Да. 6. Нет.

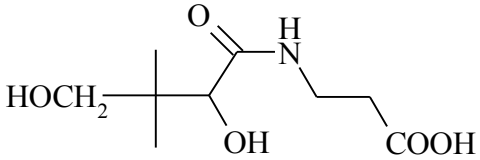
Таблица 9.

Содержание витамина B_5 в некоторых продуктах питания

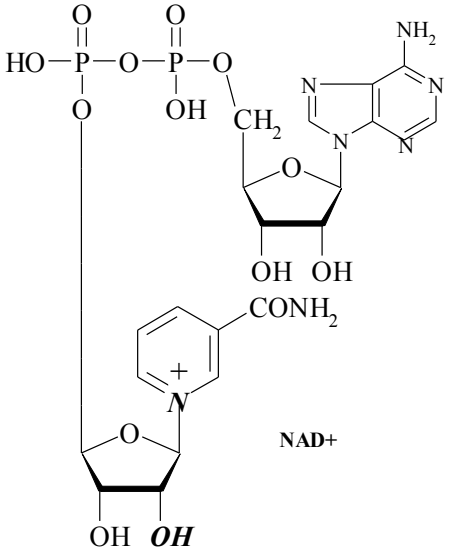
Продукт	мг на 100г	Суточная норма (10мг) содержится в:
Печень говяжья	6,8	147г
Дрожжи	4,2	238г
Витаминизированный напиток «Сила»	1,6	625г
Яйцо куриное	1,3	769г
Зеленый горошек	0,8	1250г
Хлеб ржаной	0,6	1666г
Говядина	0,5	2000г
Молоко	0,38	2631г
Сыр голландский	0,3	3333г
Картофель	0,3	3333г

ВИТАМИН B_5, химически представляет собой два вещества: никотиновая кислота и никотинамид.

Синонимы: витамин PP (pellagra preventing factor — антипелларгический фактор), **ниацин, устаревшие синонимы — витамин B_3, витамин B_4.**



Брутто-формула:$C_9H_{17}NO_5$
Молекулярная масса:219,23
Растворимость:в воде



NAD+

Впервые ниацин обнаружен К. Функом в 1911 – 12 гг. Идентификация витамина B_5 с никотиновой кислотой осуществлена К. Элвехьемом в 1937 г. Никотинамид выделен Р. Куном, О.Г. Варбургом и Г. фон Эйлером в 1934 – 35 гг. Синтез осуществлен в XIX веке в связи с широким распространением табака и необходимостью судебного установления применения никотина, как яда.

Доза: 0,02 и 0,05.

Суточная потребность: 16 – 28 мг. Фактическая потребность организма в ниацине зависит от количества триптофана в рационе и способности триптофана к преобразованию его в ниацин. Коэффициент преобразования составляет 60 мг триптофана к 1 мг ниацина, что принимается за один ниациновый эквивалент. Этот коэффициент преобразования применяется для расчётов доли триптофана и рекомендуемого количества ниацина в рационе.

Алиментарный источник: дрожжи, отруби. В животных организмах никотиновая кислота, но не никотинамид, синтезируется из триптофана (из 60 мг триптофана образуется 1 мг ниацина). Биосинтез никотиновой кислоты из триптофана идет с низким выходом. Поэтому витаминный дефицит наступает лишь в том случае, если в рационе одновременно отсутствуют все три вещества: никотиновая кислота, никотинамид и триптофан.

Антивитамины. Изостерические — изониазид, индол-3-уксусная кислота, изониазид, 3-ацетилпирин.

Физико-химические свойства. Твердое, белое, аморфное вещество, способное образовывать розетки вытянутых белых кристаллов. Устойчиво к действию света, изменению pH и температуры. Растворимо в воде, спирте, этиловом эфире, глицерине.

Дефицит никотиновой кислоты известен как пеллагра (от *итал. пелле агра* — шершавая кожа):

✓ дерматит, глоссит, ангулярный стоматит;
✓ угнетение функции надпочечника;

✓ поражение желудочно-кишечного тракта (слюнотечение, стоматит, диарея, чередующаяся с запорами, резкое снижение содержания соляной кислоты и пепсина в желудочном соке);

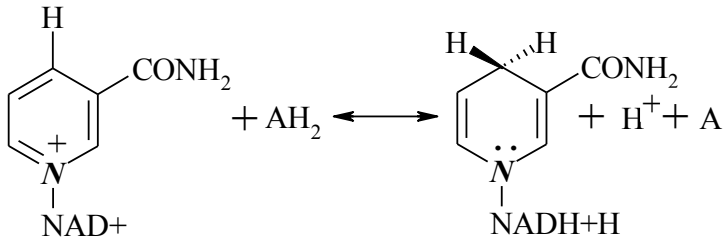
✓ головная боль, нервнопсихические нарушения;

✓ поражение кожи (шершавая кожа с шелушением и коричневой пигментацией).

Ранние симптомы дефицита ниацина существующего 2 – 3 месяца: общая слабость, повышенная чувствительность к горячему, чувство оцепенения, головокружение.

Угрожаемы по развитию пеллагры лица, злоупотребляющие алкоголем. Жители районов мира, где основными источниками питания являются ячмень и маис (кукуруза, содержащая большие количества индол-3-уксусной кислоты).

Коферментная функция: никотиновая кислота (ниацин) и никотинамид (ниацинамид) необходимы для биосинтеза двух коферментов — никотинамидадениндинуклеотида [НАД$^+$ (NAD^+)] и никотинамидадениндинуклеотидфосфата [НАДФ$^+$ ($NADP^+$)]. Главная функция этих соединений — перенос двух атомов водорода с одного субстрата на другой. На рисунке представлен пример обратимого переноса протона и двух электронов на молекулу NAD+ с субстрата А:



1755 Болезнь пеллагра впервые описана Тьери, который назвал эту болезнь «mal de la rosa» («Розовая болезнь»).

1867 Впервые дано описание никотиновой кислоты Губером.

1873 Видель описывает элементный состав и кристаллическую структуру солей и других производных никотиновой кислоты в отдельных деталях.

1894 Энглером получен никотинамид.

1913 Функ выделяет никотиновую кислоту из дрожжей.

1915 Гольдбергер доказывает, что пеллагра является заболеванием, принадлежащим к группе болезней, вызванных дефицитом элементов питания.

1928 Гольдбергер и Уилер изучают пеллагру человека на экспериментальной модели болезни «чёрного языка» у собак.

1937 Эльвейем с коллегами показывает эффективность лечения болезни «чёрного языка» никотиновой кислотой и никотинамидом.

1937 Спайс демонстрирует излечение от пеллагры с помощью никотинамида.

1945 Крель показывает, что необходимая аминокислота триптофан преобразуется в ниацин в тканях млекопитающих.

1955 Хорвитт предлагает понятие ниацинового эквивалента.

1955 Альтшуль и сотр. сообщают, что большие дозы никотиновой кислоты снижают уровень холестерина в крови человека.

1961 Тернер и Хьюз показывают, что максимально усваиваемой формой ниацина является амид.

1979 Шеперд и сотр. сообщают, что большие дозы никотиновой кислоты снижают как уровень холестерина, так и триглицерида в крови человека.

1980 Бредхорст и сотр. показывают, что ниациновый статус влияет на степень АДФ – риболизации белков.

Как переносчики протонов участвуют в реакциях дегидрирования, окисления, N-алкилирования, изомеризации, восстановления нитрита до нитрата и далее до аммиака, в процессах дыхания и анаэробного расщеп-

ления углеводов. Цитозольная часть NADPH-дегидрогеназы идентифицирована как NO-синтаза.

NAD^+-зависимые ферменты:

- лактатдегидрогеназа (цикл Кори);
- дигидролипоатдегидрогеназа (пируват/α-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс);
- изоцитратдегидрогеназа, малатдегидрогеназа (цикл Кребса);
- НАДН-оксидаза (образование H_2O_2 в лейкоцитах);
- НАДН-зависимая дегидрогеназа (комплекс I дыхательной цепи на внутренней мембране митохондрий);
- глицинсинтаза (катаболизм глицина и серина — после превращения в глицин);
- β-оксиацил-КоАдегидрогеназа (β-окисление жирных кислот);
- глутаматдегидрогеназа (прямое и непрямое дезаминирование — после трансаминирования);
- алкогольдегидрогеназа (метаболизм этилового спирта);
- УДФ-глюкозодегидрогеназа (синтез глюкуронидов, путь уроновой кислоты);
- глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (глицеролфосфатный NADH-переносящий челнок, глюконеогенез из глицерина, синтез глицерина);
- цистинредуктаза (катаболизм цистина: восстановление цистина в цистеин);
- цистеиндеоксигеназа (прямой окислительный путь катаболизма цистеина);
- катаболизм лизина;
- сорбитолдегидрогеназа (превращение сорбитола в фруктозу).

$NADP^+$-зависимые ферменты:

- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (пентозофосфатный путь, первый источник НАДФН);
- цитоплазматическая изоцитратдегидрогеназа, малик-фермент, НАДФН-зависимая малатдегидрогеназа (второй источник НАДФН);
- НАДФН-оксидаза (образование O_2^- в лейкоцитах);
- пальмитилсинтетаза (синтез жирных кислот — поглотитель НАДФН);
- ГМГ-редуктаза (синтез холестерина, долихола, убихинона, гема А — поглотитель НАДФН);
- тиоредоксинредуктаза (синтез дезоксирибонуклеотидов);
- глутатионредуктаза (восстановление глутатиона, разрушающего H_2O_2 в эритроцитах под действием глутатионпероксидазы — поглотитель НАДФН);
- микросомальные гидролазы (цитохром Р450) (гидроксилирование различных субстратов);
- гем-оксидаза, биливердинредуктаза (катаболизм гема в билирубин);
- альдозоредуктаза (превращение глюкозы в сорбитол);

- ацилдигидроксиацетонфосфатредуктаза (альтернативный путь синтеза моноацилглицеролфосфата из диоксиацетонфосфата — без глицерол-3-фосфатдегидрогеназы);
- кетосфинганинредуктаза (синтез сфингозина из пальмитоил-КоА и серина);
- фенилаланингидроксилаза (фенилаланин в тирозин с участием Н4-биоптерина);
- цистеиндеоксигеназа (прямой окислительный путь катаболизма цистеина);
- катаболизм триптофана;
- глутаматдегидрогеназа (прямое и непрямое дезаминирование — после трансаминирования);
- 5α-редуктаза тестостерона (образование дигидротестостерона в тканях);
- деиодаза (восстановление моноиодтирозина и дииодтирозина до тирозина в клетках щитовидной железы);
- скваленсинтетаза, скваленэпоксидаза, другие этапы синтеза (синтез холестерина).

Некоферментные функции: ускоряет выработку тормозных рефлексов. Улучшение процессов торможения вызывает увеличение эффективности умственной работы. В суточной дозе 5,0! в комбинации с фибратами (статины образования липопротеидов, например, симвастатин (Зокор)) обращает развитие атеросклеротических бляшек и восстанавливает морфологию артерий. Вызывает стойкое улучшение состояния при различных формах стенокардии. Однако эффект не связан с уменьшением уровня липопротеидов низкой и сверхнизкой плотности и холестерина, а реализуется через блокаду воспалительных реакций, реализуемых не через простагландиновую систему.

Никотиновая кислота является гистаминолибератором, стимулирует продукцию тироксина и усиливает функцию коры надпочечников вплоть до развития ее гипертрофии, вызывает легкую гипогликемию, что может иметь клиническое значению при легком течении сахарного диабета тип II. Как гистаминолибератор, может вызывать гистаминобусловленное расширение сосудов, улучшая тем самым кровоснабжение тканей и микроциркуляцию.

Стимулирует эритропоэз и фибринолитическую активность крови (при парентеральном приеме).

У детей с врожденной недостаточностью транспорта триптофана через клеточные мембраны (болезнь Хартнупа) увеличивает поступление триптофана из кишечника и в клетки.

Прием во время беременности возможно не опасен.

Применение: Расширяет сосуды — тромбоз сосудов сетчатки и головного мозга, Рейно, эндартериит. Стимулирует фибринолиз. Потенциру-

ет действие сердечных гликозидов. Усиливает глюкорунирование, ацетилирование и метилирование в печени. Стимулирует эритро- и гемоглобинопоэз, увеличивая мобилизацию запасов железа и усиливает синтез антитромбинов.

Отравления никотиновой кислотой не описаны. Но, вследствие гистаминолиберации, индуцируемой никотиновой кислотой, возможны тяжелые сосудистые реакции и псевдоаллергия.

Выведение из организма. Выводится с мочой в неизменном виде.

Измерение. Количественное определение никотиновой кислоты основано на ее реакции с роданбромидом в присутствии ароматических амидов. При этом образуется продукт с желтый окраской, интенсивность которой пропорциональна количеству никотиновой кислоты. Фотокалориметрию проводят при λ=440 нм.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_5?
2. Какова суточная потребность в витамине B_5?
3. Какие продукты являются алиментарным источником ниацина?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците ниацина?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит ниацина?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита ниацина, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
7. Существуют ли гипервитаминоз ниацина?
8. Каковы коферментные функции ниацина?
9. Каковы некоферментные функции ниацина?
10. Возможен ли прием ниацина во время беременности?
11. С какими целями используют ниацин в клинике?
12. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита ниацина?
13. Пользуясь табл. 10 «Содержание никотиновой кислоты в продуктах питания» найдите продукты питания с минимальным и максимальным содержанием ниацина.

Таблица 10.

Содержание никотиновой кислоты в продуктах питания

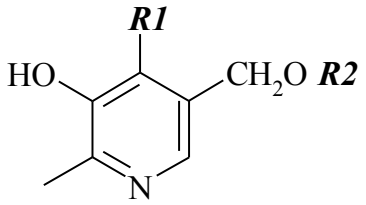
(мг/100 г продукта)

Продукт	РР	Продукт	РР	Продукт	РР	Продукт	РР
Кофе в зернах	17,0	Дрожжи	11,4	Печень говяжья	9,0	Кура	7,8
Мясо кролика	6,2	Почки и сердце говяжьи	5,7	Грибы белые свежие	5,0	Говядина	4,7
Крупа гречневая	4,19	Хлеб пшеничный зерновой	4,0	Баранина	3,8	Консервы рыбные в масле	3,63
Треска	2,3	Мозги говяжьи	3,0	Крупа ячневая	2,74	Кальмар	2,54
Колбаса вареная, сосиски	3,18	Колбаса полукопченая	2,25	Мука пшеничная, 1 с.	2,2	Свинина жирная	2,2
Горох	2,2	Бифидолакт	2,1	Фундук	2,0	Горошек зеленый	2,0
Крупа перловая	2,0	Паста томатная	1,9	Какао – порошок	1,8	Печень трески	1,79
Хлеб столовый подовый	1,75	Крупа рисовая	1,6	Булка сдобная	1,59	Батон	1,57
Крупа пшеничная	1,55	Ставрида	1,3	Картофель	1,3	Макароны, в.с.	1,21
Чеснок	1,2	Мука пшеничная, в.с. и ржаная	1,2	Молоко сухое обезжир.	1,2	Крупа манная, овсяная	1,2
Сухари	1,07	Морковь	1,0	Крупа «Геркулес»	1,0	Шпик свиной	1,0
Капуста белокочанная	0,74	Перец сладкий красный	1,0	Хлеб пшеничный, в.с.	0,92	Капуста кольраби	0,9
Грецкие орехи	1,0	Персики, абрикосы	0,7	Молоко сухое цельное	0,7	Печенье	0,7
Хлеб ржаной формовой	0,67	Салат	0,65	Баклажаны, капуста цветная	0,6	Шпинат, перец сладкий зеленый	0,6
Помидоры	0,53	Тыква	0,5	Масло сливочное	0,5	Капуста квашеная	0,4
Сыр «Прибалтийский»	0,4	Дыня	0,4	Пюре яблочное	0,38	Яблоки	0,3
Творог	0,3	Лук зеленый	0,3	Клубника, виноград, варенье сливовое	0,3	Сок томатный	0,3
Сыр, брынза	0,3	Редька	0,25	Арбуз	0,24	Грейпфрут	0,23
Апельсины	0,2	Огурцы, свекла, лук репчатый	0,2	Молоко сгущенное	0,2	Яйцо куриное	0,19
Сливки 10% жирн.	0,15	Простокваша, кефир	0,14	Груши	0,1	Сок виноградный	0,1
Сок яблочный	0,1	Репа, редис	0,1	Сливки, 20% жирн.	0,1	Молоко коровье	0,1
Сметана, 30% жирн.	0,07	Мороженое сливочное	0,05	Майонез	0,03	Маргарин	0,02

ВИТАМИН B_6

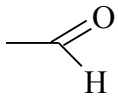
2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридина гидрохлорид, существует в трех формах: пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксальфосфат.

Синонимы: фактор Y, пиридоксин, пирадоксин, Адермин, Бецилан, Бедоксин, Бенадон, Гексабеталин, Гексабион, Гексавибекс, Пиривитол, Пиридобене, Adermin, Beadox, Becilan, Bedoxin, Benadon, Besatin, Hexabetalin, Hexabion, Hexavibex, Pyrivitol, антидерматитный витамин, адермин.

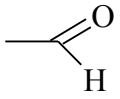


Брутто-формула: $C_8H_{11}NO_3$
Молекулярная масса: 169,23
Растворимость: в воде

Пиридоксин R1=CH_2OH; R2=H

Пиридоксаль R1=  R2=H

Пиридоксамин R1= CH_2NH_2; R2=H

Пиридоксальфосфат R1=  R2=PO_3H_2

Фосфопиридоксамин R1= CH_2NH_2; R2=PO_3H_2

Впервые обнаружен в 1932 г как побочный продукт при исследовании пеллагры, строение установлено в 1939 г, синтез осуществлен в 1939 г, пиридоксаль и пиридоксамин установлены и синтезированы в 1944 г.

Физико-химические свойства: белый мелкокристаллический порошок без запаха, горьковато-кислого вкуса. Пиридоксин быстро разрушается под воздействием света, но устойчив к действию кислорода и высоких температур. Растворы стерилизуют при температуре +100°С в течение 30 мин. Под влиянием света в водных растворах разрушается. Хорошо растворим в воде, трудно в спирте, нерастворим в эфире, жировых растворителях, pH 1% водного раствора 2,5 – 3,5.

Доза: 0,002 и 0,01 – 0,05 г.

Суточная потребность: 2 мг, при беременности 3 мг.

Алиментарный источник: пиридоксол обнаруживается главным образом в растениях, а пиридоксаль и пиридоксамин — в животных тканях. Превосходными источниками пиридоксина являются цыплята, коровья печень, свинина и телятина. Хорошими источниками пиридоксина являются ветчина и рыба (тунец, форель, палтус, сельдь, лосось), орехи (арахис, грецкий орех), хлеб, крупа и цельные зерна злаковых. Овощи и фрукты в целом бедны витамином B_6, однако цветная капуста, бананы и изюм содержат пиридоксин в значительном количестве.

Антивитамины пиридоксина. Тиамин, изониазид и др. производные изоникотиновой кислоты, циклосерин, токсопиримидин, 4–дезоксипиридоксин, изоцианид, гидралазин, циклосерин, пеницилламин, противотуберкулезные препараты ряда изоникотиновой кислоты.

Дефицит пиридоксина сопровождается:

✓ анемией;

✓ поражением ЦНС (общая слабость, утомляемость, раздражительность, подавленность, беспокойство, депрессия, у детей, преимущественно до 2–х лет, наблюдаются спастические параличи и судороги). Судороги, связанные с дефицитом пиридоксина, могут наблюдаться у пьющих и курящих взрослых, а также получающих лечение противотуберкулезными препаратами, производными изоникотиновой кислоты;

✓ периферическими невритами (жжение в стопах);

✓ симметричным дерматитом (шелушение в области носогубных складок и лба; у подростков — себорея, обыкновенные угри);

✓ задержкой роста;

✓ снижением аппетита, тошнотой, рвотой;

✓ поражением слизистых оболочек (гингивит, стоматит, глоссит, некротическая ангина, кровотечения из слизистых оболочек полости носа, рта).

1926 Голдбергер, Уиллер, Лили и Роджерс удаляют из рациона подопытных крыс фактор, который, как предполагалось, предотвращает возникновение пеллагры. Это приводит к возникновению кожных заболеваний.

1934 А. Сент-Дьерди впервые идентифицирует данный фактор как витамин B_6 или адермин, вещество способное излечивать характерные кожные заболевания у крыс (акродерматит). Вещество получает название анти-акродермический фактор, недостаток которого приводит к возникновению так называемой «крысиной пеллагры».

1935 Бирку и Сент-Дьерди удается разделить рибофлавин и витамин B_6, входящие в состав фактора предотвращения пеллагры, полученного группой Голдбергера.

1938 Лепковский впервые сообщает о выделении чистого витамина B_6 в кристаллическом виде. Независимо от него, но несколько позже ряд других исследовательских групп также сообщают о выделении кристаллического витамина B_6 из рисовых отрубей (Керестеси и Стивенс, А. Сент-Дьерди, Кун и Вендт, Ишиба и Миши).

1939 Гаррис и Фолкер определяют структуру пиридоксина и сумели синтезировать данныйв итамин. Дьердь предлагает название «пиридоксин».

1945 Снель показывает, что существует еще две природных формы пиридоксина: пиридоксаль и пиридоксамин.

1957 Снидерман устанавливает необходимость витамина B_6 для человека.

При дефиците пиридоксина снижается эффективность и увеличивается токсичность сердечных гликозидов, в этих случаях используется лечебная доза до 0,3 г. Дефицит пиридоксина вызывают:

✓ изониазид и др. производные изоникотиновой кислоты, используемые для лечения и профилактики туберкулеза, ускоряющие разрушение и выведение пиридокисна;

✓ курение табака и/или частый прием этилового алкоголя;

✓ эстрогенсодержащие препараты (гормональные контрацептивы);

✓ антидепрессанты;

✓ глюкокортикоидные гормоны;

✓ комплексоны пеницилламин и куприми́н.

Субклинический дефицит пиридоксина проявляет себя тяжелыми головными болями при потреблении продуктов китайской кухни, содержа-

щей большие количества глутаминовой кислоты и при приеме больших доз, до 1,0 в сутки, глутаминовой кислоты.

Глубокий дефицит известен как анемия Якша-Гайема, наблюдается при вскармливании цельным козьим молоком.

Угрожаемы по развитию дефицита пиридоксина:

✓ женщины в период беременности и кормления грудью, что вызвано повышенными потребностями организма в витамине для обеспечения им в требуемых количествах плода или ребенка;

✓ женщины, принимающие пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогена;

✓ хронические алкоголики. При регулярном употреблении большого количества спиртного снижается способность печени синтезировать пиридоксаль-5-фосфат;

✓ люди, в рационе которых большую долю занимает белковая пища, поскольку метаболизм белков зависит от наличия пиридоксина;

✓ больные туберкулезом, принимающие гидразиды изоникотиновой кислоты.

Гипервитаминоз вызывает состояние пеллагры, то есть дефицит витамина РР. Кроме того, могут наблюдаться аллергические реакции в виде крапивницы, иногда повышение кислотности желудочного сока. Дозы от 200 до 5000 мг и более могут вызвать онемение и ощущение покалывания в области рук и ног, а также потерю чувствительности в этих же областях.

Коферментная функция: активностью витамина B_6 обладает группа соединений, производных пиридина (пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль и пиридоксамин), объединяемых общим названием «пиридоксин», и отличающихся друг от друга заместителями (см. рис.). Механизм действия витамина B_6 реализуется через превращение его в организме в коферментную форму — пиридоксаль-5'-фосфат. Его биосинтез осуществляется в одну стадию путем фосфорилирования пиридоксаля с помощью АТФ в присутствии пиридоксалькиназы или в две — фосфорилированием пиридоксина и пиридоксамина в присутствии пиридоксалькиназы с помощью АТФ с последующим окислением до пиридоксин-5'-фосфата и пиридоксамин-5 -фосфата в пиридоксаль-5'-фосфат специфической оксидазой.

Пиридоксаль-5'-фосфат входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот, фосфорилировании углеводов, метаболизм жирных кислот и мембранных ненасыщенных липидов. Активно участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Он играет также важную роль в обмене гистамина.

Пиридоксаль-5'-фосфат является обязательным компонентом активного центра трансаминаз и многих других ферментов, для которых субстратами являются аминокислоты. В основе каталитической активности пиридоксаль-5'-фосфата лежит способность его формильной группы образовы-

вать с аминокислотами азометины. Начальной стадией реакции является образование шиффова основания R1 — группой пиридоксаль-5'-фосфата, выделенной жирным курсивом на рисунке. Интермедиат стабилизируется за счет взаимодействия с катионной областью активного центра. Далее он перестраивается с высвобождением кетокислоты и образованием связанного с ферментом пиридоксаминофосфата. Связанная аминоформа кофермента может затем взаимодействовать с кетокислотой, образуя аналогичное шиффово основание, распадающееся на аминокислоту и пиридоксальфосфат в составе фермента. Таким образом, происходит перенос аминогруппы с одной аминокислоты на другую.

Основные зависимые ферменты:

- аминолевулинатсинтетаза (синтез гема);
- аминотрансферазы;
- ДОФА – декарбоксилаза (синтез дофамина и далее других катехоламинов);
- кинурениназа (катаболизм триптофана);
- синтез сфингозина (активация серина для взаимодействия с пальмитиновой кислотой).

Некоферментные функции: при использовании больших доз 0,15 – 0,5! в сутки наблюдается некоферментный ноотроповый и антидепрессантный эффект. Он может быть использован для купирования и профилактики депрессии второй фазы приема гормональных контрацептивов. Пиридоксин может быть использован как фактор профилактики развития хронической сердечной недостаточности. Он уменьшает токсичность сердечных гликозидов, снимает резистентность к сердечным гликозидам. Имеются данные о том, что пиридоксин увеличивает диурез и усиливает действие диуретиков (мочегонных средств).

Прием во время беременности не представляет опасности.

Применение: Увеличивает желчевыделение, улучшает дезинтоксикационную функцию печени, стимулирует увеличение альбуминовой фракции плазмы, доза 0,07 – 0,1 в сутки. Стимулятор гемопоэза при пиридоксинзависимой форме анемии, либо токсической (свинцовой). Стимулятор гранулоцитопоэза. Участвует в обмене глютаминовой, кислоты, ГАМК, серотонина, декарбоксилировании диоксифенилаланина. Необходим при лечении изониазидом, поскольку последний разрушает пиридоксин, что приводит к нарушению синтеза ГАМК и, как следствие, развитию судорог.

Отравление пиридоксином. Не описаны, однако препарат может вызывать анафилактические реакции.

Выведение из организма. Выводится с мочой.

Измерение. Для оценки уровня содержания пиридоксина в организме человека использовались различные методы:

- ✓ измерение концентрации пиридоксаль-5-фосфата в плазме крови;

✓ измерение уровня содержания в моче пиридоксиновой кислоты, метаболита пиридоксина, выводимого из организма вместе с мочой;
✓ тест на витамин B_6-зависимую активность фермента эритроцитов аланин аминотрансферазы. Снижение активности данного фермента свидетельствует о состоянии недостаточности пиридоксина в организме.

Для исследований в более широкий масштабах используется триптофановый тест. Витамин B_6 участвует в превращении триптофана в витамин ниацин. При недостаточности пиридоксина данный процесс блокируется, что приводит к повышению концентрации ксантомочевой кислоты в моче. Если при приеме 100 мг триптофана на килограмм веса суточное выделение ксантомочевой кислоты превышает 30 мг, диагностируется недостаточность пиридоксина.

В ультрафиолетовом свете наблюдается синяя флуоресценция пиридоксина и пиридоксамина, пиридоксаля — голубая, которая при pH>7 становится желтой. При pH 2,0 растворы пиридоксина имеют максимум поглощения при 292,5 нм; при pH 4,5 появляется новый максимум в области 327,5 нм, интенсивность которого растет со смещением pH к 6,75, что сопровождается исчезновением максимума при 292,5 нм и появлением второго максимума в области 256 нм.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_6?
2. Какова суточная потребность в витамине B_6?
3. Какие продукты являются алиментарным источником пиридоксина?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците пиридоксина?
5. Почему при дефиците пиридоксина у детей возникают судороги и задержка речевого развития?
6. Что делать при зависимом от дефицита пиридоксина увеличении токсичности сердечных гликозидов?
7. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита пиридоксина, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
8. Достаточно ли назначение пиридоксина в дозе 3 мг для лечения дефицита пиридоксина, установленного по глутаматной провокации?
9. Каковы коферментные функции пиридоксина?
10. Каковы некоферментные функции пиридоксина?
11. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита пиридокисна?
12. Пользуясь табл. 11 «Содержание витамина B_6 в продуктах питания», найдите продукты, содержащие минимальное и максимальное количество пиридоксина.
13. Как пиридоксин ведет себя на свету?

Таблица 11.

Содержание витамина B_6 в продуктах питания

(мг/100 г продукта)

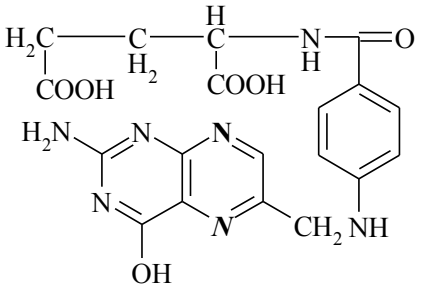
Продукт	B_6	Продукт	B_6	Продукт	B_6	Продукт	B_6
Орехи грецкие	0,8	Печень говяжья	0,7	Фундук	0,7	Паста томатная	0,63
Чеснок	0,6	Дрожжи	0,58	Крупа ячневая	0,54	Кура	0,52
Крупа пшенная	0,52	Почки говяжьи	0,5	Перец сладкий красный	0,5	Сердце говяжье	0,5
Мясо кролика	0,48	Крупа гречневая	0,4	Говядина	0,37	Крупа перловая	0,36
Перец сладкий зеленый	0,35	Мука ржаная обойная	0,35	Баранина	0,32	Подберезовики свежие	0,3
Картофель	0,3	Хлеб пшеничный зерновой	0,3	Свинина жирная	0,3	Какао-порошок	0,3
Баранина	0,3	Молоко сухое обезжир.	0,3	Консервы рыбные в масле	0,28	Капуста брюссельская	0,28
Изюм	0,27	Горох	0,27	Крупа овсяная	0,27	Бифидолакт	0,24
Крупа «Геркулес»	0,24	Капуста краснокочанная	0,23	Печень трески	0,23	Колбаса вареная, сосиски	0,22
Сливки сухие	0,22	Молоко сухое цельное	0,2	Хлеб столовый подо-вый	0,20	Салат	0,18
Кальмар	0,18	Крупа рисовая	0,18	Мозги говяжьи	0,18	Капуста кольраби	0,17
Хлеб ржаной	0,17	Треска	0,17	Крупа манная	0,17	Мука пшеничная	0,17
Горошек зеленый	0,17	Булка сдобная	0,16	Макароны, в.с.	0,16	Капуста цветная	0,16
Сыр «Рокфор»	0,15	Сыр «Чеддер»	0,15	Батон	0,15	Лук зеленый, баклажаны	0,15
Печенье, сухари	0,14	Капуста белокочанная	0,14	Яйцо куриное	0,14	Хлеб пшеничный, 1 с.	0,13
Тыква	0,13	Сыр «Пошехонский»	0,13	Молоко сгущенное с сах.	0,13	Морковь	0,13
Сок томатный	0,12	Ставрида	0,12	Лук репчатый	0,12	Сыр «Голландский», брынза	0,11
Колбаса полукопченая	0,11	Творог	0,11	Молоко сгущенное без сах.	0,11	Редис, шпинат, репа	0,1
Хлеб пшеничный, в.с.	0,1	Мука ржаная сеяная	0,1	Сыр плавленый	0,1	Помидоры	0

ВИТАМИН B_9

Птероил-глютаминовая кислота.

Активная форма тетрагидрофоливая или фолиновая кислота.

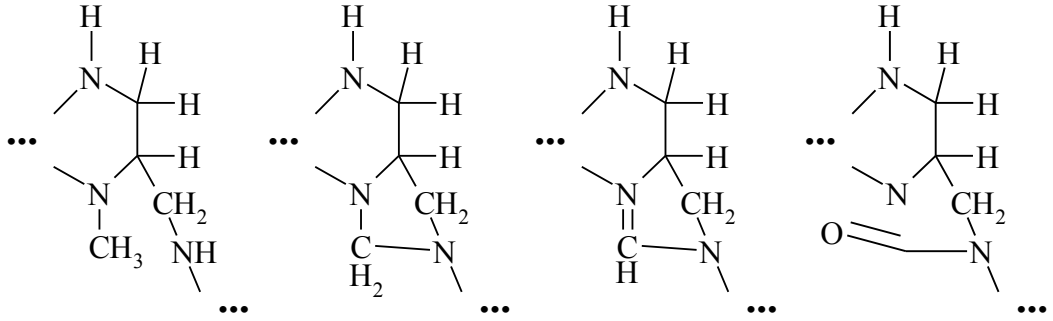
Синонимы: витамин B_c (от англ. Chicken — цыпленок, поскольку был впервые установлен как фактор роста цыплят), фолиевая кислота (от лат. Folium — лист, поскольку впервые был выделен из листьев шпината), витамин M (от англ. Monkey — обезьяна, поскольку была установлена его роль в развитии анемии у обезьян), фолацин, витамин B_9, фактор Lactobacillus casei.



Брутто-формула: $C_{19}H_{19}N_7O_6$

Молекулярная масса: 441,4

Растворимость: в воде



Метил-ТГФ Метилен-ТГФ Метинил-ТГФ Формил-ТГФ

Впервые обнаружен Р. Уильямсом в 1941 г.

Доза: 0,001 – 0,005 г.

Суточная потребность: 180 – 200 мкг.

Алиментарный источник: шпинат, мясо, печень, темно-зеленые листовые овощи, бобы, пшеничные проростки и дрожжи. Среди других источников можно назвать яичный желток, свеклу, апельсиновый сок, хлеб (мука из цельного зерна). В достаточном количестве синтезируется микрофлорой кишечника.

Антивитамины. Аллостерические — аминоптерин, аметоптерин. Изостерические — сульфаниламидные препараты, метотрексат, триметоприм, пириметамин.

Физико-химические свойства: фолиевая кислота состоит из трех структурных фрагментов — производное птеридина, 4-аминобензоат и один или несколько остатков глутаминовой кислоты.

Дефицит фолиевой кислоты сопровождается:

✓ утомляемостью;

✓ раздражением языка, язвенным стоматитом;

✓ мегалобластной анемией;
✓ нарушением функций желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея)
✓ нарушением роста;
✓ дефектами развития нервной трубки плода и тератогенезом;
✓ задержкой умственного развития.

Дефицит фолиевой кислоты часто развивается у алкоголиков и принимающих противосудорожные препараты, поэтому у женщин-алкоголичек и больных эпилепсией, получающих программную противосудорожную терапию, частота аномалий развития плода выше, чем в остальной популяции. Патология развития плода у этих лиц хорошо профилактируется приемом дополнительных количеств фолиевой кислоты.

Наиболее угрожаемы по развитию дефицита фолатов бедные слои населения (например, люди пожилого возраста). Сниженное потребление фолатов часто наблюдается у людей, находящихся на специальной диете (например, на диете для снижения массы тела).

Вследствие нарушения всасывания дефицит фолатов наблюдается при заболеваниях желудка (атрофический гастрит) и малого кишечника (глютеновая болезнь, синдром мальабсорбции, болезнь Крона). Потребность в фолатах увеличивается при раке, некоторых формах анемий и заболеваниях кожи, при беременности (вследствие быстрого тканевого

1931 Люси Уилс наблюдают действие экстрактов печени и дрожжей на тропическую макроцитаоную анемию и приходит к выводу, что это заболевание должно быть следствием какого-то пищевого дефицита. Она предполагает, что дрожжи содержат какой – то лечебный агент равносильный по действию таковому, получаемому из печени.

1938 Дей и сотр. выделяют из дрожжей антианемический фактор для обезьян и называют его «витамин М». Приблизительно в то же самое время Стокстад и Маннинг открывают фактор роста цыплят, который они назвали «фактор U».

1939 Хоган и Парротт находят антианемический фактор цыплят в экстрактах печени, который они назвали «Витамин Вс».

1940 Был обнаружен фактор роста Lactobacillus casei и Streptococcus lactis. Снелл и Петерсон выдали новый термин «норит-элюатный фактор».

1941 Митчел, Снелл и Уильямс (США) предлагают название «фолиевая кислота» (от лат. folium, лист) для фактора отвечающего за стимулирование роста Streptococcus lactis, который они выделили из листьев шпината, и который, как они предположили, обладает витаминоподобным действием на животных.

1945 Анджир и сотр. (США) сообщают о синтезе соединения, идентичного фактору L. casei, выделенному из печени. Некоторое время спустя они описывают химические структуры основного и родственных ему соединений.

1945 Спайс показывает, что фолиевая кислота вылечивает метаболическую анемию беременных.

1962 Герберт (США) находится на диете дефицитной по фолатам в течение нескольких месяцев и фиксирует развитие симптомов их дефицита. Его исследование позволяет установить диагностические критерии дефицита по фолату. В том же году Герберт устанавливает нормы по фолиевой кислоте для взрослых, которые до настоящего времени служат в качестве основы для рекомендуемой профилактической дозы.

1991 Уолд (Великобритания) установил, что дача фолиевой кислоты снижает риск образования дефектов нервной трубки (ДНТ) на 70% у женщин, которые ранее уже рожали ребенка с указанным пороком развития.

1992 Баттерворт (США) обнаруживает, что повышенный по сравнению с нормой уровень фолиевой кислоты в сыворотке коррелирует со снижением риска заболевания раком шейки матки у женщин, инфицированных папиллома-вирусом. Кроме того, Жейзель (Венгрия) показывает, что первоначальные признаки ДНТ могут быть практически полностью устранены дачей в определенный период развития мультивитаминного препарата, содержащего фолиевую кислоту.

1993 Национальная служба здравоохранения США выпускает рекомендацию, указывающую на необходимость ежедневного потребления всеми женщинами, способными к беременности, 0.4 мг (400 мкг) фолата для снижения риска возникновения таких пороков развития, как расщелина позвоночника и другие дефекты нервной трубки.

роста во время беременности) и в период грудного кормления (в результате потери фолатов с молоком).

Дефицит фолатов вызывают противоэпилептические препараты, противоопухолевые препараты (метотрексат), являющиеся антивитаминами фолиевой кислоты, комбинированные с блокаторами фолат – редуктазы сульфаниламиды. В большом количестве и быстро теряют фолаты пациенты, находящиеся на программном гемодиализе и лиц, находящихся на парентеральном питании.

Коферментная функция: фолиевая кислота и ее коферментные формы присутствуют в тканях в виде птероил-полиглутаматов, в которых содержится от 2 до 7 остатков глутаминовой кислоты, связанных пептидными связями.

Коферментные функции фолиевой кислоты связаны не со свободной формой витамина, а с восстановленным его птеридиновым производным. Восстановление сводится к разрыву двух двойных связей и присоединению четырех водородных атомов в положениях 5, 6, 7 и 8 с образованием тетрагидрофолиевой кислоты [ТГФ (THF)]. Оно протекает в 2 стадии в животных тканях при участии специфических ферментов, содержащих восстановленный НАДФ. Сначала при действии фолатредуктазы образуется дигидрофолиевая кислота (ДГФ), которая при участии второго фермента — дигидрофолатредуктазы — восстанавливается в ТГФ:

$$ФК + НАДФН + Н^{+} \leftrightarrow ДГФ + НАДФ$$
$$ДГФ + НАДФН + Н^{+} \leftrightarrow ТГФ + НАДФ$$

Тетрагидрофолиевая (фолиновая) кислота входит в состав ферментов, осуществляющих перенос одноуглеродных фрагментов (C_1-метаболизм) участвует в переносе одноуглеродных радикалов: формил, оксиметил, метил, метилен, метин и формимин, участвуя в синтезе серина, метионина, пуриновых и пиримидиновых оснований, холина, нуклеиновых кислот. Участвуя в качестве кофермента в различных ферментативных реакциях, связанных с отщеплением одноуглеродных фрагментов, ТГФ осуществляет их перенос, выступая в одних реакциях в качестве акцептора, в других — в качестве донора этих фрагментов. К числу одноуглеродных фрагментов, переносимых ТГФ в этих превращениях, относятся группы —CH_3, —CH_2, —CH=, —CHO, —CH=NH. Присоединяя эти группы, ТГФ образует: 5-метил-, 5,10-метилен-, 5,10-метинил-, 10-формил-, 5-формил- и 5-формиминотетрагидрофолиевые кислоты. Взаимопревращения этих производных образуют цикл фолиевой кислоты.

Основные источники одноуглеродных фрагментов, акцептируемых ТГФ в реакциях катаболизма: α-С-атом глицина, β-С-атом серина, атом С-2 индольного кольца гистидина, а также образующиеся в организме в процессе обменных реакций CHOOH, CH_2O и ряд др. соединений.

10-формил- и 5,10-метинил-ТГФ служат источниками соответственно атомов С-2 и С-8 в биосинтезе аденина и гуанина. В биосинтезе пиримидинового кольца фолатные коферменты непосредственного участия не принимают, но служат источником группы —CH_3 при образовании дезокситимидин-монофосфата из дезоксиуридинмонофосфата.

Зависимые ферменты:

- глицинсинтаза (перенос метиленового фрагмента с глицина);
- серингидроксиметилтрансфераза (перенос метиленового фрагмента с серина с образованием глицина);
- тимидилатсинтетаза (синтез тимидина);
- формилтрансфераза (синтез пуринов).

Некоферментные функции не установлены**.**

Прием во время беременности возможно не опасен.

Применение: фолиеводефицитная анемия, профилактика тератогенеза у пациенток, принимающих противосудорожные препараты и/или ретинол и ретиноиды, у женщин- алкоголичек. Согласно данным, полученным австралийскими учеными, прием беременными женщинами фолиевой кислоты, возможно, предотвращает развитие острого лимфобластного лейкоза у рожденных ими детей.

Отравление фолиевой кислотой. При назначении доз более 0,12 – 0,15 г развивается отравление, схожее с отравлением гистамином: вазодилятация, гипотензия, тахикардия, головная боль, бронхоспазм, одышка, расстройства зрения, рвота, понос, коллапс, шок. При отсутствии симптомов отравления, длительный прием таких доз вызывает гипертрофию эпителия почечных канальцев, и нарушение процессов концентрирования мочи. У детей при передозировке в связи с подавлением ГАМК систем может вызывать судороги.

Лечение: симптоматическое.

Выведение из организма. Выводится почками.

Измерение. Преобладающий в плазме метилтетрагидрофолат может быть определен микробиологическим методом с использованием Lactobacillus casei в качестве тест-организма. Радиоанализ, основанный на конкурентном связывании белка, проще в осуществлении и на него не влияют антибиотики, которые могут давать неправильные (заниженные) данные при микробиологическом методе. Уровень фолатов в плазме не является надежным индикатором их дефицита, поскольку быстро меняется в ответ на поступление фолатов с пищей. Более точным показателем статуса по фолатам является их уровень в эритроцитах.

Другим показателем дефицита фолатов является фолатный клиренс и тест подавления дезоксиуридина.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_9?
2. Какова суточная потребность в витамине B_9?
3. Какие продукты являются алиментарным источником фолиевой кислоты?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците фолиевой кислоты?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит фолиевой кислоты?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита фолиевой кислоты, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
7. Существуют ли гипервитаминоз фолиевой кислоты?
8. Каковы коферментные функции фолиевой кислоты?
9. Каковы некоферментные функции фолиевой кислоты?
10. Что общего между фолиевой кислотой и ретинолом?
11. Возможен ли прием фолиевой кислоты во время беременности?
12. С какими целями используют фолиевую кислоту в клинике?
13. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита фолиевой кислоты?
14. Почему женщины, получающие противосудорожную терапию должны получать дополнительные количества фолиевой кислоты?
15. Пользуясь табл. 12 «Содержание фолиевой кислоты в продуктах питания», найдите продукты, содержащие минимальное и максимальное количество пиридоксина.

Утверждения с однозначным ответом: Да/Нет

1. Антивитамины никотиновой кислоты аллостерические.
2. Никотиновая кислота устойчива к действию света.
3. Дефицит никотиновой кислоты известен как пеллагра.
4. Угрожаемы по развитию пеллагры лица, злоупотребляющие алкоголем.
5. Главная функция никотинамидзависимых ферментов — перенос двух атомов водорода с одного субстрата на другой.
6. Никотиновая кислота ускоряет выработку тормозных рефлексов.
7. Никотиновая кислота тормозит высвобождение гистамина.
8. Пиридоксин неустойчив к действию кислорода и высоких температур.
9. Овощи и фрукты содержат большое количество пиридоксина.
10. Антивитамином пиридоксина является тиамин.
11. Дефицит пиридоксина сопровождается анемией.
12. При дефиците пиридоксина увеличивается эффективность и снижается токсичность сердечных гликозидов

Ключ: 1. Нет. 2. Да. 3. Да. 4. Да. 5. Да. 6. Да. 7. Нет. 8. Нет. 9. Нет. 10. Да. 11. Да. 12. Нет.

Таблица 12.

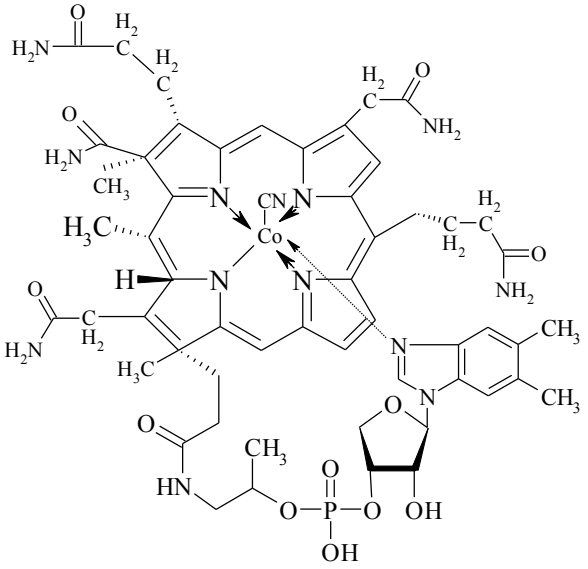
Содержание фолиевой кислоты в продуктах питания

(мг/100 г продукта)

Продукт	Фолат	Продукт	Фолат	Продукт	Фолат	Продукт	Фолат
Печень говяжья	240,0	Печень трески	110,0	Шпинат	80,0	Орехи грецкие	77,0
Фундук	68,0	Сердце	56,0	Почки	56,0	Мука ржаная обойная	55,0
Салат	48,0	Сыр «Прибалтийский»	45,0	Какао – порошок	45,0	Крупа пшеничная	40,0
Грибы белые свежие	40,0	Сыр «Рокфор»	39,0	Паста «Океан»	36,0	Мука пшеничная, 1 с.	35,5
Творог жирный	35,0	Мука ржаная сеяная	35,0	Брынза	35,0	Крупа гречневая, ячневая	32,0
Капуста брюссельская и кольраби	31,0	Булка сдобная	31,0	Хлеб ржаной и пшеничный зерновой	30,0	Шпик свиной	30,0
Молоко сухое	30,0	Крупа овсяная	29,0	Батон	28,0	Мука пшеничная, в.с.	27,1
Крупа перловая	24,0	Сыр «Российский»	23,5	Крупа «Геркулес» и манная	23,0	Капуста цветная	23,0
Хлеб пшеничный	22,5	Печенье, сухари	21,0	Макароны, в.с.	20,0	Крупа рисовая	19,0
Баклажаны	18,5	Лук зеленый	18,0	Перец сладкий красный	17,0	Горох	16,0
Тыква	14,0	Мозги	14,0	Сыр плавленый	14,0	Свекла	13,0
Горошек зеленый	12,0	Треска	11,3	Помидоры	11,0	Масло сливочное	10,0
Сливки	10,0	Капуста белокочанная	10,0	Ставрида	10,0	Земляника садовая	10,0
Морковь красная	9,0	Лук репчатый	9,0	Сметана	8,5	Говядина	8,4
Арбуз, персики	8,0	Картофель	8,0	Кефир	7,8	Мясо кролика	7,7
Простокваша	7,4	Консервы рыбные	7,1	Яйцо куриное	7,0	Сок томатный	6,0
Редис, репа, дыня	6,0	Колбаса полукопченая	5,4	Баранина	5,1	Молоко коровье	5,0
Апельсины	5,0	Кура	4,3	Сосиски, колбаса вареная	4,05	Огурцы, виноград	4,0
Грейпфруты, абрикосы	3,0	Яблоки, груши	2,0	Дрожжи	0,6	Редька	0,03

ВИТАМИН B_{12}

Синонимы: цианкобаламин, антианемический витамин, оксикоболамин, фактор кроветворения, внешний фактор Касла.



Брутто-формула: $C_{59}H_{83}N_{13}O_{12}PFe$
Молекулярная масса: 1267,27
Растворимость: в воде

Впервые обнаружен Е. Л. Смитом, группой Э. Рикесса и К. А. Фолкерса в 1948 г. и оксикоболамин (истинный витамин) К. А. Фолкерсом и Е. Л. Смитом в 1950 г., строение установлено Д. Ходжкиным, А. Р. Тоддом и Е. Л. Смитом в 1955 – 56 гг., синтез осуществлен Р. Б. Вудвордом и А. Эшенмозером (Нобелевская премия) в 1972 г.

Доза: 100 – 500 мкг.

Суточная потребность: 100 мкг.

Алиментарный источник: бобовые, животные ткани особенно в отдельных органах — печень, почки, сердце, мозги). Другим важным источником витамина B_{12} являются рыба, яйца и молочные продукты. В продуктах растительного происхождения витамин B_{12} практически отсутствует. Кишечные бактерии синтезируют витамина B_{12}, но в обычных условиях осуществляют этот синтез в тех отделах кишечника, где всасывание не происходит.

Дефицит: пернициозная (от лат. perniciosus — гибельный) анемия, анемия Аддисона – Бирмера.

1824 Первый случай пернициозной анемии и возможная связь болезни с нарушениями пищеварительной системы описаны Комбом.

1855 Комб вместе с Эддисоном идентифицируют клинические симптомы пернициозной анемии.

1925 Уиппли Робшайт-Роббинс обнаруживают, что включение печени в рацион питания способствует регенерации крови у собак, страдающих анемией.

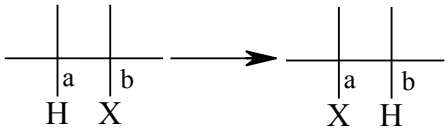
1926 Мино и Мерфей сообщают, что включение сырой печени в рацион питания пациентов, страдающих пернициозной анемией, позволяет восстановить нормальный уровень красных кровяных клеток. Выделены и изучаются концентраты печени в поисках предполагаемого «фактора против пернициозной анемии».

1929 Кастл устанавливает, что пернициозная анемия контролируется двумя факторами: «экзогенным фактором», поступающим вместе с пищей, и «эндогенным фактором», в норме выделяемым с желудочным секретом. Одновременный прием обоих этих факторов способствует образованию красных кровяных клеток, что облегчает симптомы пернициозной анемии.

1934 Уиппл, Мино и Мерфей получают Нобелевскую премию по медицине за свою работу по лечению пернициозной анемии.

Коферментная функция: активные коферменты B_{12} — аденозилкобаламин и метил-кобаламин. Эти коферменты участвуют в изомеризации L-глутаминовой кислоты в L-трео-β-метиласпарагиновую, метилмалонилкофермента А в сукцинилкофермент А, превращение глицерина в β-оксипропионовый альдегид, лизина в масляную и уксусную кислоты, рибозидов в дезоксирибозиды, синтез нуклеиновых оснований. Участвует в синтезе миелина. Активными формами витамина B_{12} являются кофермент B_{12} (или 5'-дезоксиаденозинкобаламин (отсутствует CN-группа при атоме железа) и метилкобаламин (CN-группа заменена CH_3-группой). Основная функция активных форм коферментов — перенос подвижный одноуглеродных групп (трансметилирование) и водорода. Участвуют в обмене белков и нуклеиновых кислот (синтез метионина, ацетата, дезоксирибонуклеотидов). Реакции, в которых витамин B_{12} принимает участие как кофермент, условно делят на две группы в соответствии с его химической природой. В одной группе реакций при участии B_{12}-коферментов происходит внутримолекулярный перенос водорода в реакциях изомеризации. Механизм этих реакций соответствует схеме:

1948 Группы Рикаи Фолькера (США) и Смита и Паркера (Великобритания) независимо друг от друга выделяют красный кристаллический пигмент, названный ими витамином B_{12}.
1948 Уэст показывает, что инъекции витамина B_{12} резко улучшают состояние пациентов, страдающих пернициозной анемией.
1949 Группа Пирса изолирует две кристаллических формы витамина B_{12}, одинаково эффективных при лечении пернициозной анемии. Одна форма содержит цианид (цианокобаламин), а другая нет (гидроксикобаламин).
1955 В группе Ходжкина методом рентгеновской кристаллографии установлена молекулярная структура цианокобаламина и его коферментных форм.
1955 Группа Эшенмозеля в Швейцарии и группа Вудворда в США осуществляют синтез витамина B_{12} в культуре ряда бактерий и грибков.
1973 Группа Вудворда осуществляет полный синтез витамина B_{12}, за успешный синтез Вудворд получает Нобелевскую премию.



К другой группе относят реакции трансметилирования, в которых метилкобаламин выполняет роль промежуточного переносчика метильной группы (реакции синтеза метионина и ацетата). Синтез метионина требует, помимо гомоцистеина, наличия N^5-CH_3-ТГФ и восстановленного ФАД и протекает согласно уравнению:

$$N^5\!-\!CH_3\!-\!\text{ТГФ} + \text{Гомоцистеин} \xrightarrow[\text{Тетрагидроптероилглутамат-метилтрансфераза}]{\text{Метилкоболамин}} \text{Метионин} + \text{ТГФ}$$

Механизм реакции включает перенос метильной группы N^5-CH_3-ТГФ на активный центр фермента с образованием метил-B_{12}-фермента и последующий перенос этой группы на гомоцистеин. Блокирование этой реакции, наблюдаемое при авитаминозе B_{12}, вызывает накопление N^5-CH_3-ТГФ и, соответственно, выключает еще один важный кофермент.

Зависимые ферменты:

- метилмалонил-КоА-мутаза (дезоксиаденозилкобаламин) (метаболизм жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, метионина, изолейцина и валина);
- синтез метионина из гомоцистеина (метилкобаламин) (восстановление аденозилметионина).

Некоферментные функции не установлены.

Прием во время беременности не противопоказан.

Применение: пернициозная анемия, невриты и демиелинизация.

Отравление цианкобаламином. Не описаны.

Антивитамины цианкобаламина: витамины B_{12} инактивируются закисью азота. Длительность анестезии закисью азота более 6 часов может приводить к нарушениям кроветворения и нейропатиям. В связи с этим обстоятельством в зону риска входят анестезиологи, постоянно работающие с закисью азота в режиме по полуоткрытому и полузакрытому контуру. Изостерический антивитамин цианкобаламина — 2-амино-метилпропанол B_{12}.

Выведение из организма. Выводится почками.

Измерение. Для оценки уровня содержания витамина B_{12} у человека используются химические, микробиологические и изотопные методы. Микробиологические анализы, широко применяемые на образцах крови и ткани, являются чувствительными, но неспецифическими. Метод радиоизотопного разведения применяются чаще, чем остальные методы. Это быстрый и простой метод, при котором измеряемый цианокобаламин в какой степени конкурирует с радиоактивно меченным цианокобаламином за участки связывания с белком (обычно с эндогенным фактором). Тест Шилинга (который численно оценивает степень всасывания, посредством измерения радиоактивности мочи после перорального принятия меченого изотопами витамина) позволяет установить нарушения всасывания витамина B_{12}. Измерение количество выделяемого вместе с мочой метилмалоната (норма составляет 0 – 3,5 мг в сутки, у людей, страдающих недостаточностью витамина B_{12}, этот параметр может достигать значения 300 мг в сутки) может служить диагностическим методом оценки статуса витамина B_{12}.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_{12}?
2. Какова суточная потребность в витамине B_{12}?
3. Какие продукты являются алиментарным источником цианкобаламина?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците цианкобаламина?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит цианкобаламина?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита цианкобаламина, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?

7. Существуют ли гипервитаминоз цианкобаламина?
8. Каковы коферментные функции цианкобаламина?
9. Каковы некоферментные функции цианкобаламина?
10. Что общего между фолиевой кислотой и цианкобаламином?
11. Возможен ли прием цианкобаламина во время беременности?
12. С какими целями используют цианкобаламин в клинике?
13. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита цианкобаламина?
14. Пользуясь табл. 13 «Содержание цианкобаламина в продуктах питания», найдите продукты, содержащие минимальное и максимальное количество цианкобаламина.

Таблица 13.

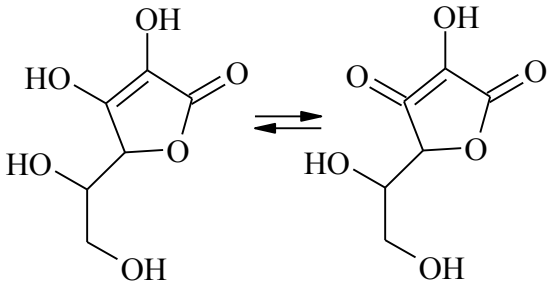
Содержание витамина B_{12} в продуктах питания
(мкг/100 г продукта)

Продукт	B_{12}	Продукт	B_{12}	Продукт	B_{12}	Продукт	B_{12}
Печень	60,0	Сердце	25,0	Почки	20,0	Молоко сухое обезжиренное	4,5
Мясо кролика	4,3	Мозги	3,7	Легкое	3,3	Молоко сухое цельное	3,0
Говядина, 2 категории	2,8	Говядина, 1 кат.	2,6	Треска	1,6	Сыр «Российский»	1,5
Бифидолакт	1,4	Сыр «Пошехонский»	1,4	Сыр «Голландский»	1,14	Сыр «Чеддер»	1,05
Брынза	1,0	Творог	1,0	Сыр «Рокфор»	0,62	Кура, 1 кат.	0,55
Яйцо куриное	0,52	Молоко сгущенное с сахаром	0,5	Сливки	0,45	Молоко сгущенное стерилизованное	0,41
Молоко коровье	0,4	Кефир	0,4	Сметана	0,36	Простокваша	0,34
Мороженое сливочное	0,34	Ацидофилин	0,33	Сыр плавленый	0,25	Масло сливочное	0,07

ВИТАМИН С

5-(1,2-дигидроксиэтил)-3,4-дигидроксифуран-2(5*H*)-он

Синонимы: аскорбиновая кислота, L - аскорбиновая кислота антицинготный витамин, антискорбутный витамин, антицианозный витамин.



Брутто-формула: $C_6H_8O_6$
Молекулярная масса: 176,12
Растворимость: в воде

Впервые обнаружен С. Цильва в 1918 – 25 гг. и А. Сент-Дьёрди в 1928 – 30 гг., строение установлено П. Каррером в 1933 г., синтез осуществлен Т. Рейхштейном и Е. Хёрста — В. Хеуорс в 1933 г.

Номенклатурное название: γ-лактон 2,3-дегидрогулоновой кислоты.

Доза: 0,05 и 0,3 г.

Суточная потребность: 25 – 75 мг.

Алиментарный источник: свежие овощи и фрукты — цитрусовые, черная смородина, сладкий перец, петрушка, цветная капуста, картофель, батат, брокколи, брюссельская капуста, земляника, гуава, манго печень большинства животных, кроме приматов, морской свинки и некоторых птиц.

Антивитамины. Аллостерические — аскорбиназа, изостерические — глюкоаскорбиновая кислота.

Физико-химические свойства. Витамин С это группа соединений, производных L-гулоновой кислоты. Основной представитель — L-аскорбиновая или γ- актон 2,3-дегидрогулоновая кислота — белый кристаллический порошок кислого вкуса. Легко растворим в воде (1:3,5), растворим в спирте, pH растворов 6,0 - 7,0.

В водных растворах, особенно в щелочной среде, быстро обратимо окисляется до дегидроаскорбиновой кислоты и далее необратимо до 2,3-дикетогулоновой, а затем до щавелевой кислоты.

Дефицит. Известен как цинга (скорбут, *рус*.) — одно из древнейших заболеваний, известных человечеству. Об ее существовании говорится в Ветхом завете, папирусах Эберов и записях Плиния. При субклиническом дефиците аскорбиновой кислоты наблюдаются утомляемость, снижение аппетита, частые и/или длительные респираторные инфекции. Раннее проявление цинги — общие, преимущественно нервные, нарушения: потеря мышечной силы, вялость, быстрая утомляемость, сонливость, головокружения; затем появляются синюха ушей, носа, губ, пальцев и ногтей, набухание и кровоточивость дёсен, расшатывание и выпадение зубов. Характерный признак цинги — точечные кровоизлияния в волосяные фолликулы кожи, образующие сыпь сначала ярко-красного, а затем сине-чёрного цве-

та, преимущественно на голенях, бедрах и ягодицах, подкожные и внутримышечные кровоизлияния на местах механического воздействия одежды, после ушибов и пр. Возникают также кровоизлияния в органы и полости (чаще — плевральные) тела, расстройство деятельности желудочно-кишечного тракта (понижение содержания соляной кислоты в желудочном соке, запоры, сменяющиеся поносами с кровянистыми испражнениями), гипохромная анемия и др. Сопротивляемость организма простудным и инфекционным заболеваниям резко снижена, заживление ран и переломов замедлено.

При глубоком дефиците, наряду с цингой, может наблюдаться болезнь Меллера-Барлоу (поднадкостничные переломы).

Наиболее угрожаемы по развитию дефицита аскорбиновой кислоты относятся курильщики, лица, злоупотребляющие алкоголем, старики в больницах, лица, принимающие антидепрессанты и диуретики.

Коферментная функция: L-аскорбиновая кислота участвует в переносе водорода и синтезе коллагена путем гидроксилирования пролина, уже включенного в белок. Окислитель.

Некоферментные функции не изучены, в частности, стимулирует релиз[11] адренокортикотропного гормона, что увеличивает устойчивость к стрессу. Кроме того, длительное использование суточных доз витамина С в составе комплексной терапии способствует выведению избытка свинца, нитрозаминов, мышьяка, бензолов,

Приблизительно за 400 до н.э. Гиппократ описывает симптомы цинги.

1747 Британский морской доктор Джеймс Линд назначает апельсины и лимоны в качестве средства лечения цинги.

1907 Хольст и Фролих получают экспериментальным путем цингу у морских свинок.

1917 Чик и Хьюм разрабатывают биологический тест для определения антискорбутных свойств продуктов.

1925 М. Н. Бессонов получил аскорбиновую кислоту в чистом виде.

1930 Д–р Альберт Сент- Дьерде демонстрирует, что аскорбиновая кислота, которую он впервые выделил из надпочечников свиней идентична витамину С, который он экстрагирует в больших количествах из сладкого перца.

1932 Г-н Норман Хэворс и д-р Глен Кинг независимо друг от друга устанавливают химическую структуру витамина С.

1932 Взаимосвязь между витамином С и антискорбутным фактором устанавливается Сент- Дьердьи и одновременно Кингом и Во.

1933 В Базеле д-р Тадеуш Райчштейн синтезирует аскорбиновую кислоту, идентичную натуральному витамину С. Это первый шаг к промышленному производству витамина в 1936 г.

1933 Райчштейн синтезирует аскорбиновую кислоту, идентичную натуральному витамину. Это первый шаг на пути к промышленному производству витамина в 1936 г.

1937 Хэворт и Сент-Дьерди получают Нобелевскую премию за изучение витамина С.

1970 Профессор Лайнус Полинг привлекает мировое внимание своим бестселлером «Витамин С и привычный холод», вызвавшим оживленную полемику.

1975 – 79 Экспериментальные исследования in vitro демонстрируют способность витамина С блокировать антиоксиданты и атомарный кислород.

1979 Пакер с коллегами наблюдает взаимодействие свободных радикалов витамина Е и витамина С.

1982 Ники демонстрирует регенерацию витамина Е с помощью витамина С.

1985 Мировая потребность в витамине С оценивается в 30000 – 35000 тонн в год.

1988 Национальный институт рака (США) признает обратную взаимосвязь между потреблением витамина С и различными формами рака и выпускает сборник советов, как увеличить количество витамина С в ежедневном рационе.

[11] От англ., relis — высвобождение.

цианидов, поэтому витамин С рассматривается как экологопротектор. Существуют данные о способности витамина С профилактировать развитие рака толстой кишки, пищевода, мочевого пузыря и эндометрия (Block G., Epidemiology, 1992, 3(3), P. 189–191).

Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо, выводить токсичные медь, свинец и ртуть.

В присутствии адекватного количества витамина С увеличивается устойчивость витаминов B_1, B_2, А, Е, пантотеновой и фолиевой кислот к воздействию разрушающих факторов.

Прием во время беременности не противопоказан.

Применение: цинга (скорбут), болезнь Аддисона (как средство, стимулирующее релиз АКТГ), как вспомогательное средство при лечении воспалений различного генеза, как окислитель при интоксикациях, геморрагические диатезы, усиленное умственное и физическое напряжение, химиотерапия рака.

Отравление аскорбиновой кислотой. Не смотря на относительно низкую токсичность и возможность применения больших доз (до 1,0 – 4,0 г/сут), длительное использование больших доз ведет к интоксикации, связанной, главным образом, с активацией симпатико – адреналовой системы: стабилизация и повышение плазматической концентрации катехоламинов, кортизола, гипертензивные состояния, повышение свертываемости крови. При длительном применении больших доз витамина С возможно:

✓ возбуждение ЦНС (беспокойство, бессонница, чувство жара);
✓ угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы, появление сахара в моче;
✓ неблагоприятное действие на почки (вследствие образования щавелевой кислоты);
✓ повышение артериального давления и свертываемости крови;
✓ увеличение выведения из организма витаминов B_{12}, B_6, и B_2.

Требуется особая осторожность при диабете, вследствие возможного снижения выработки инсулина, гипергликемических реакций.

Лечение отравления: симптоматическое.

Выведение из организма. Выводится почками.

Измерение. В кислой среде аскорбиновая кислота восстанавливает 2,6-дихлорфенолиндофенол до лейкоформы. Уменьшение интенсивности окраски пропорционально количеству аскорбиновой кислоты, которая при этом окисляется в дигидроаскорбиновую кислоту.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин С?
2. Какова суточная потребность в витамине С?

3. Какие продукты являются алиментарным источником аскорбиновой кислоты?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците аскорбиновой кислоты?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит аскорбиновой кислоты?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита аскорбиновой кислоты, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
7. Существуют ли гипервитаминоз аскорбиновой кислоты?
8. Каковы коферментные функции аскорбиновой кислоты?
9. Каковы некоферментные функции аскорбиновой кислоты?
10. Возможен ли прием аскорбиновой кислоты во время беременности?
11. С какими целями используют аскорбиновую кислоту в клинике?
12. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита аскорбиновой кислоты?
13. Пользуясь табл. 14 «Содержание аскорбиновой кислоты в продуктах питания», найдите продукты, содержащие минимальное и максимальное количество аскорбиновой кислоты.

Таблица 14.

Содержание витаминов С в растительных продуктах

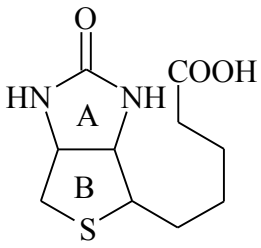
(мг/100 г продукта)

Продукт	С	Продукт	С	Продукт	С
Шиповник сухой	1200	Щавель	43	Капуста цветная	70
Шиповник свежий	470	Лимоны	40	Апельсины	60
Перец красный сладкий	250	Мандарины	38	Земляника	60
Смородина черная	200	Лисички свежие	34	Хрен	55
Облепиха	200	Крыжовник	30	Патиссоны	23
Петрушка, зелень	150	Лук зеленый, перо	30	Фасоль стручковая	20
Перец зеленый сладкий	150	Грибы белые свежие	30	Брусника	15
Грибы белые сушеные	150	Редька	29	Салат	15
Капуста брюссельская	120	Редис	25	Яблоки	10
Укроп	100	Томаты грунтовые	25	Морковь красная	5
Черемша	100	Малина	25	Капуста краснокочанная	60
Рябина садовая красная	100	Горошек зеленый	25	Грейпфруты	60
Шпинат	55	Картофель	20	Кабачки	15
Капуста белокочанная	50	Дыня	20	Лук Репчатый	10
Шпинат	55				

ВИТАМИН Н (от нем. Haut — кожа)

2-кето-3,4-имидазолидо-2-тетрагидротиофен-n-валериановая кислота

Синонимы: биотин (от греч. βιοσ — жизнь), биос II, коэнзим R, витамин B_8.



Брутто-формула: $C_{10}H_{13}N_2O_3S$

Молекулярная масса: 241,3

Растворимость: в воде

Впервые обнаружил в 1935 г Ф. Кегль. Строение установлено В. дю Винью в 1942 г. Впервые синтезирован К.А. Фолкерсом и соавт. в 1944 –45 гг.

Доза: 3 мг.

Суточная потребность: 0,1 – 0,3 мг, удовлетворяется биосинтезом микрофлорой кишечника.

Алиментарный источник: дрожжи, яичный желток, печень, почки, соевые бобы, орехи и крупы.

Антивитамины. Аллостерические — авидин (встречается в белке сырых яиц), изостерический — дезтиобиотин. Поскольку авидин при кипячении денатурирует, дефицит витамина Н может наступить только при частом употреблении в пищу сырых яиц.

Физико-химические свойства. Биотин образует игольчатые кристаллы с температурой плавления 232°. Биотин хорошо растворим в воде и спирте, трудно растворим в эфире, углеводородах парафинового ряда и несколько лучше в циклогексане, бензоле, галогенизированных углеводородах, спиртах и кетонах (ацетон). Биотин устойчив к действию ультрафиолетовых и рентгеновских лучей. Он разрушается под влиянием перекиси водорода, соляной кислоты, едких щелочей, формальдегида и сернистого газа. Не изменяется под действием

В 1901 Уайлдерс устанавливает, что дрожжи нуждаются в особом факторе роста, который он назвал «биос» Экстракты, содержащие «биос», при обработке уксуснокислым свинцом разделялись на две биологически активные фракции. Фракция, выпадавшая в осадок, была названа «биос I», а фракция, остававшаяся в растворе, получила название «биос II».

В 1916 Бэйтмэн наблюдает вредное действие пищи с большим количеством сырого яичного белка на животных.

В 1927 Боуэс подтверждает, что причина экземы и выпадения шерсти у крыс заключается в питании их сырым яичным белком. Она показывает, что заболевания, вызванные сырым яичным белком, могут излечиваться «фактором защиты X», обнаруженным в печени.

В 1928 «биос I» выделен из чая и идентифицирован как инозит.

В 30 – х гг. «биос II» подвергался тщательному изучению и был разделен на две фракции — «биос IIа» и «биос IIв» — путем адсорбции последней на животном угле. Kogi предложил назвать «биос IIв» прото «биосом II» или биотином, а фракцию «биос IIа» — «биосом III».

В 1931 П. Дьёрдье (P. Gyorgy) также открывает этот фактор в печени и даёт ему название «витамин Н».

В 1933 Алисон, Гувер и Бэрк выделяют дыхательный кофермент (кофермент R), имеющий важное значение для роста Rhizobium, бактерии, связывающей азот, и обнаруженной в бобовых растениях.

В 1935 – 36 гг. Kogi и Tonnies впервые выделили 100 мг кристаллического биотина из 250 кг яичного желтка.

В 1939 П. Дьёрдье со своими коллегами делают вывод, что биотин, витамин Н и кофермент R — одно и то же вещество и получают препарат витамина Н из печени.

молекулярного кислорода, серной кислоты, гидроксиламина. В ультрафиолетовых лучах для биотина не обнаружено специфического поглощения. В поперечном сечении кристалл представляет собой ромб, острые углы которого равны 55°.

Молекула биотина является циклическим производным мочевины, боковая цепь представлена валериановой кислотой. То есть, состоит из имидазолового (А) и тиофенового (В) колец. При исследовании кристаллической структуры биотина установлено, что алифатическая цепь находится в *цис*-положении по отношению к уреидной циклической группировке. Гетероцикл можно рассматривать как тиофеновое кольцо, связанное с уреидной группировкой. Карбонильная группа биотина связывается амидной связью с ε-аминогруппой лизина, образуя ε-N-биотиниллизин (биоцитин), обладающий биологической активностью. В молекуле биотина имеется три хиральных центра, поэтому существует восемь стереоизомеров биотина. Витаминную активность проявляет правовращающий (+)D-биотин.

1941 du Vigneaud и сотр. выделили из печени кристаллический препарат метилового эфира биотина, из которого путем омыления щелочью был получен свободный биотин.

1942 — в кристаллическом виде получен антивитамин биотина авидин. Кёгль со своей группой в Европе и Дю Виньо с коллегами в США определяют структуру биотина. Зюйденстрикер и соавт. доказывают необходимость присутствия биотина в пище человека.

1943 Полный синтез биотина выполнили Харрис и его коллеги в США.

1949 М.В. Голдберг и Л. Стернбак разрабатывают метод получения биотина в промышленном масштабе.

1951 расшифрована структура биоцитина — пептид биотина и лизина.

1952 осуществлен синтез биоцитина.

1965 установлена структура и относительная конфигурация каждого асимметрического центра биотина, а в 1966 г абсолютная стереохимия витамина.

1956 В. Трауб подтверждает структуру биотина при помощи рентгеноструктурного анализа.

1959 Группой Ф. Лайнена сделано описание биологической функции биотина и проложила путь для дальнейших исследований ферментов карбоксилазы.

1971 Д. Гомперс с коллегами впервые дает описание наследственного нарушения метаболизма биотинзависимой карбоксилазы

1981 Б. Бэрри с коллегами показывают, что ранние формы множественного проявления дефицита карбоксилазы у детей возникают благодаря мутации, влияющей на синтез голокарбоксилазы.

1983 Б. Вольф с коллегами высказал предположение, что приступы множественного проявления дефицита карбоксилазы возникают в результате недостаточной выработки биотина в организме.

Возможно образование внутримолекулярной водородной связи, которая возникает между кислородом карбонильной группы и одним из кислородных атомов карбоксильной группы в результате близкого расстояния между N-3’ и C-6 равного 2,4 нм; все остальные расстояния в молекуле составляют более 3,4 нм. Образование такой связи должно изменять распределение зарядов в уреидном кольце со смещением, кэтоэнольного равновесия к энолу, что: приводит к изменению химической реактивности N-1. Наличие водородной связи в известной мере определяет биологическую активность биотина и его производных.

Дефицит: депигментация кожи, специфический экзематозный дерматит, себорея, алопеция, ломкость ногтей, торможение роста и нервные расстройства (сонливость, гиперестезии, галлюцинации, атаксия).

Коферментная функция — кофермент N_5-карбоксибиотин, который связывается через ε-аминогруппу лизина с рядом ферментов: метилмалонил-СоА-транскарбоксилазой, ацетил- , пропионил- , метилкротонил- и пируваткарбоксилазами с образованием коньюгата, переносящего CO_2 в обратимых реакциях карбоксилирования, декарбоксилирования и транскарбоксилирования при биосинтезе липидов, аминокислот, углеводов, нуклеиновых кислот.

Известные к настоящему времени биотиновые ферменты катализируют два типа реакций:

1) реакции карбоксилирования (с участием CO_2 или HCO_3^-), сопряженные с распадом АТФ

$$RH + HCO_3^- + АТФ \leftrightarrow R - COOH + АДФ + H_3PO_4;$$

при переносе карбоксильной группы два N-атома молекулы биотина в АТФ-зависимой реакции связывают молекулу CO_2 и переносят ее на акцептор. Сопряжение расщепления АТФ с карбоксилированием протекает в две стадии, с образованием промежуточного продукта — карбоксибиотина;

2) реакции транскарбоксилирования (протекающие без участия АТФ), при которых субстраты обмениваются карбоксильной группой

$$R_1—COOH + R_2H \leftrightarrow R_1H + R_2—COOH$$

Получены доказательства двустадийного механизма этих реакций с образованием промежуточного комплекса (карбоксибиотинилфермент).

Некоферментные функции не установлены**.**

Прием во время беременности возможно не опасен.

Применение: в составе поливитаминов, например, витамакс.

Отравления биотином. Не описаны.

Выведение из организма. Биотин почти не подвергается обмену в организме человека и выводится в неизмененном виде в основном с мочой.

Измерение. Известно несколько способов количественной оценки биотина. Обычно применяются микробиологические пробы на бактериях и дрожжах. В литературе описаны также методы использования биопроб, основанный на наблюдениях за ростом крыс и цыплят, испытывающих дефицит биотина, но эти методы трудоёмки и недостаточно точны. Применяются и другие методы, такие как ферментный, радиоизотопный, колориметрический, метод связывания белков и газовая хроматография.

Таблица 15.

Содержание витамина Н (биотина) в продуктах питания

(мкг/100 г продукта)

Продукт	Биотин	Продукт	Биотин	Продукт	Биотин	Продукт	Биотин
Печень говяжья	98,0	Почки и сердце говяжьи	88,0	Дрожжи	30,0	Яйцо куриное	20,2
Крупа овсяная и «Геркулес»	20,0	Горох	19,0	Молоко сухое	15,3	Кура, треска	10,0
Мозги говяжьи	6,1	Легкое говяжье	5,9	Горошек зеленый	5,3	Творог, брынза	5,1
Хлеб пшеничный зерновой	4,8	Паста томатная	4,5	Сыр «Рокфор»	4,2	Земляника садовая	4,0
Сливки	4,0	Сметана, сыр плавленый	3,6	Кефир, простокваша	3,5	Ацидофилин	3,5
Крупа рисовая	3,5	Молоко сгущенное	3,3	Говядина	3,25	Молоко коровье	3,2
Мука пшеничная, 1 с.	3,0	Масло сливочное	3,0	Капуста краснокочанная	2,9	Сыр «Голландский»	2,3
Мороженое сливочное	2,18	Макароны, в.с.	2,02	Мука ржаная, пшеничная	2,0	Хлеб столовый подовый	1,95
Булка сдобная	1,9	Батон	1,84	Сыр «Чеддер»	1,7	Капуста цветная	1,5
Виноград	1,5	Сухари, печенье	1,4	Хлеб пшеничный, в.с.	1,24	Помидоры	1,2
Сок виноградный	1,2	Лук зеленый	0,9	Сок яблочный	1,0	Огурцы	0,9
Лук репчатый	0,9	Апельсины	1,0	Салат	0,7	Морковь	0,6
Персики	0,4	Груши	0,1	Яблоки	0,3	Абрикосы	0,27
Капуста белокочанная	0,1	Шпинат, картофель	0,1	Пюре яблочное	0,3	Капуста квашеная	0,05

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин Н?
2. Какова суточная потребность в витамине Н?
3. Какие продукты являются алиментарным источником биотина?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците биотина?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит биотина?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита биотина, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
7. Существуют ли гипервитаминоз биотина?
8. Каковы коферментные функции биотина?
9. Каковы некоферментные функции биотина?
10. Возможен ли прием биотина во время беременности?
11. С какими целями используют биотин в клинике?
12. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита биотина?
13. Пользуясь табл. 15 «Содержание витамина Н (биотина) в продуктах питания», найдите продукты, содержащие минимальное и максимальное количество биотина.

Утверждения с однозначным ответом: Да/Нет

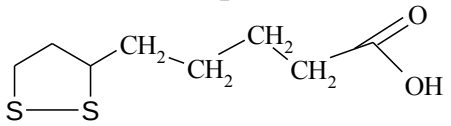
1. Тетрагидрофолиевая кислота входит в состав ферментов, осуществляющих перенос одноуглеродных фрагментов.
2. Фолиевая кислота в некоторых случаях предотвращает тератогенез.
3. Закись азота тормозит разрушение цианкобаламина.
4. Дефицит цианкобаламина известен как гибельная анемия.
5. Цианкобаламин участвует в изомеризации L-глутаминовой кислоты в D-глутаминовую.
6. Реакции, в которых витамин B_{12} принимает участие как кофермент, условно делят на 4 группы в соответствии с его химической природой.
7. Цианкобаламин участвует в трансметилировании.
8. Синтез метионина требует наличия N^5-CH_3-ТГФ и восстановленного ФАД.
9. Скорбут — это дефицит цианкобаламина.
10. Болезнь Меллера-Барлоу — симптом дефицита фолиевой кислоты.
11. При длительном применении больших доз витамина С возможно: угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы.
12. Дефицит витамина Н может наступить при частом употреблении в пищу сырых яиц.
13. Биотин участвует в обратимых реакциях карбоксилирования, декарбоксилирования и транскарбоксилирования.

Ключ: 1. Да. 2. Да. 3. Нет. 4. Да. 5. Нет. 6. Нет. 7. Да. 8. Да. 9. Нет. 10. Нет. 11. Да. 12. Да. 13. Да.

ВИТАМИН N

5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентаноевая кислота

Синонимы: кислота липоевая, α-липоевая, тиоктовая, 6,8-дитиооктановая, тиокаприловая, липоновая, Heparlipon.



Брутто-формула: $C_{12}H_{15}O_2S_2$

Молекулярная масса: 116,0

Растворимость: в воде

Впервые липоевая кислота обнаружена в 1951 г. как фактор роста дрожжей (L. J. Reed et al.).

Доза: 0,025 г.

Суточная потребность: по-видимому, не является собственно витамином, поскольку организм человека способен ее вырабатывать самостоятельно.

Алиментарный источник: в форме ε-липоиллизина содержится во многих продуктах растительного и животного происхождения.

Антивитамины. Нет.

Дефицит: не известен.

Коферментная функция — кофермент пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы, осуществляющих окислительное декарбоксилирование α-кетокислот и построение ацильных производных кофермента А.

Некоферментные функции оказывает детоксицирующее действие при отравлениях солями тяжелых металлов**.**

Прием во время беременности возможно не опасна.

Применение: болезнь Боткина и цирроз печени, отравление солями тяжелых металлов.

Отравления липоевой кислоты не описаны.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин N?
2. Какова суточная потребность в витамине N?
3. Какие продукты являются алиментарным источником липоевой кислоты?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците липоевой кислоты?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит липоевой кислоты?
6. Существуют ли ранние клинические признаки дефицита липоевой кислоты, наблюдаемые до развития явных признаков авитаминоза?
7. Существуют ли гипервитаминоз липоевой кислоты?
8. Каковы коферментные функции липоевой кислоты?
9. Каковы некоферментные функции липоевой кислоты?
10. Возможен ли прием липоевой кислоты во время беременности?
11. С какими целями используют липоевую кислоту в клинике?

ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ

ВИТАМИН B_4, ХОЛИН, от греч. choly — жёлчь.
Гидроксид 2-гидроксиэтил(триметил)аммония
Синонимы: холин, Luridine, Bilineirine.

$[HOCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+OH^-$ Молекулярный вес: 121,18
Брутто формула: $C_5H_{16}NO_2$
Растворимость: в воде

1849 А. Стрекер впервые выделил это вещество в чистом виде из жёлчи.
1865 О. Лийбрах получил из белого вещества мозга фосфолипид, который назвал нейрином.
1867 В. И. Дибковский установил, что это вещество является холином.
1868 холин был синтезирован Вуртцелем.
1906 Кучер и Ломан обнаружили холин в моче, а затем Ломан обнаружил его в надпочечнике.
1935 – 41 гг. доказана витаминная активность

Холин не является витамином в строгом смысле, поскольку может образовываться в организме из метионина и используется в качестве пластического вещества при построении биологических мембран. Поэтому биосинтез холина у животных и человека дефицитен, и он должен поступать дополнительно с пищей, что обусловливает его частичную заменимость.

Доза: 3 – 5 г в сутки в несколько приемов.

Суточная потребность в холине точно не определена и зависит от обеспеченности рациона белком, витамином B_{12} и фолиевой кислотой. По разным данным, она составляет от 0,25 до 4 г в сутки.

Алиментарный источник. Холином наиболее богаты мясо, печень, рыба, яичный желток, соевая мука, соевые бобы, арахисовое масло, зародыши злаков, шпинат, капуста.

Антивитамины не обнаружены.

Физико-химические свойства: белые гигроскопичные кристаллы желтовато-коричневого цвета с легким аминовым запахом, хорошо растворимые в воде, метаноле и этаноле, плохо растворимые в амиловом спирте, ацетоне и хлороформе, не растворимые в диэтиловом и петролейном эфирах, бензоле, CS_2, CCl_4 и толуоле.

Биологическая функция. Является донатором метильных групп. Холин входит в состав фосфатидилхолинов (лецитин) и сфингомиелинов, являющегося составной частью клеточных мембран, в том числе нервных. Играет важную роль в обмене фосфолипидов; участвует в процессе синтеза фосфолипидов в печени. Синтез фосфолипидов в животных тканях включает в качестве одной из начальных стадий фосфорилирование холина с помощью АТФ и фермента холинкиназы. Образующийся фосфохолин взаимодействует с цитидинтрифосфатом, в результате чего возникает активная коферментная форма холина — цитидиндифосфохолин, способствующий включению холина в молекулу липида.

Холин — является компонентом фактора, активирующего кровяные пластинки (platelet activating factor, PAF). PAF является важным компонентом системы микроциркуляторного свертывания крови.

Холин также служит важным источником метильных групп, необходимых для происходящих в организме процессов метилирования, в частности при биосинтезе метионина. Холин необходим для синтеза ацетилхолина. Ацетилхолин, играющий важную роль в механизме передачи нервных импульсов, синтезируется с помощью фермента холин-ацетилтрансферазы и ацетил-кофермента А. При этом происходит ацетилирование холина, с образованием активного метаболита ацетилхолина.

Дефицит. Недостаток холина в организме животных приводит к развитию жировой инфильтрации и геморрагической дегенерации печени и почек, инволюции зобной железы. Холин является одним из основных представителей так называемых липотропных веществ, предупреждающих или уменьшающих жировую инфильтрацию печени. Кроме того, могут развиться забывчивость, подавленность, состояние страха, раздражительность, бессонница, сердечная аритмия, нарушения кровообращения, головные боли, шум в ушах, запоры.

Прием во время беременности может вызвать выкидыш, поскольку холин обладает частью свойств ацетилхолина, стимулирующего родовую деятельность.

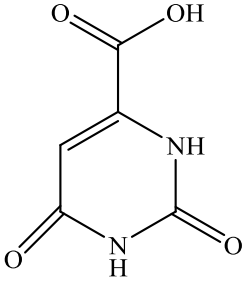
Применение. 20% – ный раствор холинхлорида применяют для лечения заболеваний печени (цирроз, гепатиты), атеросклероза, гипотериоза, цистинурии, хронического алкоголизма.

Отравления холином. При быстром внутривенном введении могут возникнуть ощущение жара, тошнота, иногда рвота, брадикардия, снижение давления, вплоть до коллапса.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_4, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в витамине B_4?
3. Какие продукты являются алиментарным источником холина?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците холина?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит холина?
6. Существуют ли гипервитаминоз холина?
7. Каковы коферментные функции холина?
8. Каковы некоферментные функции холина?
9. Возможен ли прием холина во время беременности?
10. С какими целями используют холин в клинике?
11. Какие группы населения наиболее подвержены развитию дефицита холина?

ОРОТОВАЯ КИСЛОТА, от греч. ορος — молозиво
2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-карбоновая кислота,
или 2,6-дигидроскипиримидин-4-карбоновая кислота



Молекулярный вес:156,1
Брутто формула:$C_5H_4N_2O_4$
Растворимость:в воде и органических растворителях плохая

Синонимы: витамин B_{13}, урацил-карбоновая кислота, vitamin B_{13}, orotic acid, orocid, oropur.

Доза: от 500 мг до 3,0 г/сут.

Суточная потребность: 300 мг.

Алиментарный источник. Наибольшее содержание оротовой кислоты в печени и дрожжах, молочных продуктах.

Антивитамины не известны.

Физико-химические свойства: белый кристаллический порошок. Очень малорастворим в воде.

1904 г. Biscaro и Belloni обнаружили оротовую кислоту в коровьем молоке.
1930 г. Bachstez описал её структуру.
1947 – 48 г. Mitchell и соавт. установили, что оротовая кислота является промежуточным продуктом биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов и что она является компонентом всех живых клеток.
1948 г. был открыт фактор роста крыс и цыплят. Его назвали витамин B_{13}.
1953 г. Manna and Hauge доказали, что витамин B_{13} и оротовая кислота — идентичные вещества.

Дефицит: случаев недостаточности не описано, поскольку витамин B_{13} синтезируется организмом в достаточном количестве.

Гипервитаминоз не описан, симптомы передозировки не известны. Встречается наследственное заболевание оротацидурия (orotaciduria; лат. acidum oroticum оротовая кислота + греч. ουρον моча), обусловленное недостаточностью ферментов, переводящих оротовую кислоту в цитидиловую. Характеризуется тяжелой мегалобластической анемией и отложением в тканях и органах кристаллов оротовой кислоты, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Биологические функции. Интермедиат биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов — уридинмонофосфата и цитидинмонофосфата. Кроме того, оротовая кислота участвует: в создании и поддержании резервов аденозинтрифосфата, утилизации глюкозы, синтезе рибозы, создании резервов мышечного карнозина, росте и развитии клеток и тканей, активации сократительных возможностей мышечных тканей. Необходима для синтеза фолиевой кислоты (витамин B_9) и цианкобаламина (витамин B_{12}), метионина и пантотеновой кислоты.

Прием во время беременности возможно безопасен.

Применение: различные формы ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, безболевая ишемия миокарда), хроническая сердечная недостаточ-

ность, магнийзависимые сердечные аритмии, подготовка к операциям на сердце и послеоперационный период, магнийзависимая артериальная гипертензия, спастические состояния, магнийдефицитные состояния, включающие сахарный диабет, алкоголизм и проч.

Отравления не описаны.

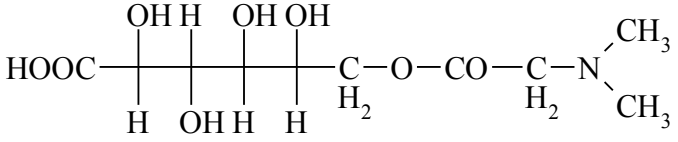
Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет пантотеновая кислота, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в пантотеновой кислоте?
3. Какие продукты являются алиментарным источником пантотеновой кислоты?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците пантотеновой кислоты?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит пантотеновой кислоты?
6. Существуют ли гипервитаминоз пантотеновой кислоты?
7. Каковы коферментные функции пантотеновой кислоты?
8. Каковы некоферментные функции пантотеновой кислоты?
9. Возможен ли прием пантотеновой кислоты во время беременности?
10. С какими целями используют пантотеновую кислоту в клинике?

ВИТАМИН B_{15}

6-O-N,N-диметилглицин-D-глюконовая кислота (эфир глюконовой кислоты и диметилглицина).

Синонимы: пангамовая кислота (от греч. παν — всюду, γαμι — семя), Кальгам, Calgam.



Брутто-формула $C_{10}H_{21}NO_7$

Молекулярный вес 267,28

Растворимость

Впервые обнаружена Т. Томиямой в 1953 г. в экстрактах печени быка, а позже выделена из многих семян растений, что послужило основой для наименования этого вещества. Ни авитаминоз, ни гипервитаминоз B_{15} у человека не описаны.

Доза: 100 – 300 мг/сут в виде кальциевой соли.

Суточная потребность для человека не установлена.

Алиментарный источник. Печень, семена растений, дрожжи, коричневый рис, рисовые отруби, семена кунжута, тыква, дыня и арбуз, пивные дрожжи, косточки абрикосов, орехи, миндаль.

Антивитамины. Не известны.

Физико-химические свойства: белый или с желтоватым оттенком гигроскопичный порошок с характерным запахом; растворим в воде, не растворим в этаноле.

Дефицит: ни авитаминоз, ни гипервитаминоз B_{15} у человека не описаны.

Биологические функции. Донатор метильных групп в реакциях метилирования. Обладает антигипоксическим (увеличивает тканевое содержание O_2) и липотропным действием. Повышает содержание креатинфосфата в мышцах. Снижает уровень холестерина в крови. Стимулирует синтез белков.

Прием во время беременности не противопоказан.

Применение: используется при лечении атеросклероза сосудов мозга (I и II стадии), нижних конечностей, хронической коронарной недостаточности, хронических гепатитах и алкоголизме

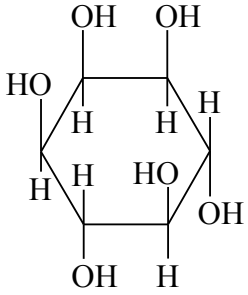
Отравления не установлены.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_{15}, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в витамине B_{15}?
3. Какие продукты являются алиментарным источником пангамовой кислоты?
4. Существуют ли гипервитаминоз пангамовой кислоты?
5. Каковы биологические функции пангамовой кислоты?
6. Возможен ли прием пангамовой кислоты во время беременности?

ИНОЗИТ

Синонимы: инозитол, витамин B_8, биос I.



Молекулярный вес: 180,16

Брутто формула: $C_6H_{12}O_6$

Растворимость: в воде

Суточная потребность. 500 мг.

Алиментарный источник. Инозита много в печени, мясе, молоке, хлебе из муки грубого помола, овощах и фруктах, масле из семян кунжута. Он содержится, также, в говяжьем сердце, цельных крупах, сое, бобах, грейпфруте, в икре рыб. Приблизительно три четверти суточной потребности инозитола вырабатывается самим организмом.

Антивитамины. Нет.

Дефицит: при отсутствии в пище этого водорастворимого фактора, наблюдается остановка роста, алопеция и жировая инфильтрация печени с отложением холестерина, стрессовое состояние, бессонница, повышенное содержание холестерина в крови, ослабленное зрение, кожные высыпания.

Коферментная функция. Коферментной функцией обладает фосфорный эфир инозитола.

Некоферментные функции. Инозитол, вероятнее всего, участвует в обмене фосфоглицеролов и образовании инозитол-1,4,5-трифосфата — вторичного мессенджера, участвующего в передаче сигналов от мембранного рецептора к внутриклеточным киназам. В организме инозитол фосфорилируется до фосфатидилинозитола, который фосфорилируется до фосфатидил-инозитол-4-монофосфата, а затем до фосфатилиоинозитол-4-бисфосфата. Последний гидролизуется фосфолипазой С до диацилглицерина и инозитол-1,4,5-трисфосфата. Оба вещества выполняют функцию вторичных мессенджеров. К фосфоинозитидам, встроенным в клеточную мембрану с наружной стороны, прикрепляются белки наружной поверхности клетки. Фосфатидилинозитол-3-монофосфат, фосфатидилинозитол-3,4-бисфосфат и фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат, синтез которых катализируется киназой фосфоинозитидов I типа, участвуют в реакциях, запускающих клеточную пролиферацию. Кроме того, эти вещества участвуют в перестройке цитоскелета подвижных клеток, например, нейтрофилов. Возможно, инозит является фактором, способствующим засыпанию.

Прием во время беременности очевидно не представляет опасности.

Применение. Инозитол оказывает мощный липотропный эффект, тормозит развитие дистрофии печени у животных, находящихся на безбелковой диете, и у человека при злокачественных новообразованиях.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет инозит, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в инозите?
3. Какие продукты являются алиментарным источником инозита?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците инозита?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит инозита?
6. Каковы биологические функции инозита?
7. Возможен ли прием инозита во время беременности?
8. С какими целями используют инозит в клинике?

ВИТАМИН F Собственно не является витамином, поскольку под этим названием объединяется группа моно- и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (олеиновая, линолевая, линоленовая, эйкозотетраеновая (арахидоновая)). Потребность в них была впервые установлена в 1929 г. и составляет 5 мг. К группе незаменимых веществ их относят потому, что они не синтезируются организмом человека и должны вводиться вместе с пищей. ПНЖК участвуют в построении клеточных мембран различных тканей, регулируют липидный обмен и нормальное развитие организма, обуславливают устойчивость и эластичность стенок кровеносных сосудов, понижают чувствительность организма к действию ультрафиолетовых лучей и радиоактивного излучения.

Номенклатура ПНЖК построена на основе указания положения первой двойной связи в цепи:

✓ у линолевой кислоты первая двойная связь находится в положении 6, у всех кислот, которые из нее образуются также. Поэтому линолевая кислота и продукты ее преобразований объединены в группу ω-6. Это семейство, в основном, присутствует в растительных маслах;

✓ у линоленовой кислоты и ее производных первая двойная связь находится в третьем положении. Поэтому линоленовая кислота и продукты ее превращения в организме образуют семейство ω-3. Кислот этого семейства много в жире рыб и морских животных.

В диете соотношение Ω-6/Ω-3 должно быть 8/1 или 10/1. Только два вида растительного масла имеют соотношение кислот близкое к рекомендованному значению — соевое и оливковое.

Физико-химические свойства: витамин F жирорастворим, легко разрушается на свету, нагревании и контакте с воздухом, с образованием токсичных окисей и свободных радикалов. Для защиты витамина F от действия агрессивных факторов его следует принимать одновременно с антиоксидантами (витамином Е, β-каротином и селеном). Его действие усиливается совместно с цинком и витаминами B_6 и С.

Биологические функции: витамин F необходим для нормального роста и регенерации кожного эпителия, синтеза простагландинов. Дефицит витамин F сопровождается снижением в организме запасов витамина А, с развитием дефицита ретинола. Более того, витамин F необходим для нормальной реализации биологической активности ретинола. Витамин F снижает плазменные концентрации холестерина. Его дефицит сопровождается задержкой роста и поражением кожных покровов.

Олеиновая кислота (от лат. oleum — масло), одноосновная ненасыщенная карбоновая кислота, $CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$; бесцветная вязкая жидкость; $t_{кип}$ 225 – 226 °С, плотность 0,825 г/см^3. В виде триглицерида содержится практически во всех маслах растительных и животных жирах. Не растворяется в воде; растворяется в этаноле, эфире, бензоле, хлороформе. Олеиновая кислота — наиболее распространенная в природе непредельная кислота. Входит в состав животных жиров и растительных масел. В значительном количестве содержится в оливковом (54 – 81%), арахисовом, рапсовом, подсолнечном маслах, а также в масле лесного ореха. Олеиновая кислота оливкового масла блокирует ген рака молочной железы Her-2/neu.

Линолевая кислота это изомеры незаменимой Ω-6-линолевой жирной кислоты (*цис*-9; *цис*-12-октадекаденовая кислота): *цис*-9, *транс*-11 изомер; *цис*-12, *транс*-10 изомер, $CH_3(CH_2)_3(CH_2CH{=}CH)_2(CH_2)_7COOH$; бесцветная маслообразная жидкость; $t_{кип}$ 182°С, плотность 0,903 г/см^3. Прием линолевой кислоты:

✓ существенно уменьшает жировую массу тела, больше за счет жирового депо сальника;
✓ при этом увеличивает рост мышечной массы, особенно при регулярных физических нагрузках;
✓ профилактирует развитие рака простаты, прямой кишки, молочной железы и др. злокачественных новообразований, стимулируя апоптоз в раковых клетках;
✓ обладает выраженными противовоспалительными свойствами;
✓ закрепляет результаты похудения;
✓ облегчает течение сахарного диабета типа II.

Эйкозотетраеновая кислота, $CH_3(CH_2)4(CH{=}CHCH_2)_4(CH_2)_2COOH$, (арахидоновая кислота) — бесцветная маслянистая жидкость; молекулярная масса 304,46; $t_{пл}$. 49,5°С; легко окисляется кислородом воздуха. При гидрировании арахидоновая кислота образует арахиновую кислоту, встречающуюся в маслах бобовых растений, в частности — арахиса. В организме служит источником образования ряда активных регуляторных интермедиатов — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов.

Линоленовая кислота, $CH_3(CH_2CH{=}CH)_3(CH_2)_7COOH$, — одноосновная карбоновая кислота с тремя изолированными двойными связями. Представляет собой бесцветную маслообразную жидкость; $t_{кип}$ 184°С, плотность 0,905 г/см^3 (20°С). Относится к незаменимым жирным кислотам. В виде триглицерида содержится во многих растительных маслах: льняном (до 30%), перилловом (до 55%), конопляном, соевом и др.

Биологические эффекты витамина F заключаются в участии в синтезе жиров (особенно насыщенных), как их структурной основе, метаболизме холестерина, обеспечении непроницаемости клеточной оболочки. Возможно осуществляет протекторный эффект в отношении миокарда.

Дефицит витамина F сопровождается сердечнососудистыми заболевания у взрослых, отставанием в развитии у детей, частыми инфекционными заболеваниями, избытком холестерина и активацией процессов развития артеросклероза, артритами и флебитами, нарушением детоксицирующей функции печени, увеличением проницаемости клеточных оболочек, экземами, повышенной ломкостью ногтей.

Гипервитаминоз витамина F сопровождается кровотечениями при избытке омега-3 жирных кислот. Избыток омега-6 жирных кислот формирует дефицит омега-3 жирных кислот и способен провоцировать развитие бронхиальной астмы или артритов.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин F, является ли он витамином?
2. Какие продукты являются алиментарным источником витамина F?
3. Какие симптомы наблюдаются при дефиците витамин F?
4. Каковы биологические функции витамина F?

5. Возможен ли прием витамина F во время беременности?
6. С какими целями используют витамин F в клинике?
7. На чем основана номенклатура полиненасыщенных жирных кислот?
8. Охарактеризуйте биологическую активность олеиновой кислоты.
9. Охарактеризуйте биологическую активность линоленовой кислоты.
10. Охарактеризуйте биологическую активность линолевой кислоты.
11. Охарактеризуйте биологическую активность эйкозотетраеновой кислоты.
12. К чему приводит гипервитаминоз витамина F?

Утверждения с однозначным ответом: Да/Нет

1. Холин служит источником образования фосфатидилинозитола.
2. Холин является донатором метильных групп.
3. Холин — является компонентом фактора, активирующего кровяные пластинки.
4. Холин образуется при разрушении ацетилхолина.
5. Холин уменьшает высвобождение в просвет желудка протонов.
6. Дефицит холина невозможен.
7. Оротовая кислота синтезируется организмом в достаточном количестве.
8. Оротацидурия — основной и единственный симптом дефицита оротовой кислоты.
9. Оротовая кислота — интермедиат биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов.
10. Суточная потребность в пангамовой кислоте — 300 мг.
11. Пангамовая кислота — донатор метильных групп.
12. Инозитол участвует в образовании вторичных мессенджеров.
13. Инозитол оказывает мощный липотропный эффект.
14. Арахидоновая кислота — единственный компонент витамина F.
15. Линоленовая кислота — одноосновная карбоновая кислота с тремя изолированными двойными связями.
16. Биологические эффекты витамина F заключаются в участии в синтезе белков.
17. Гипервитаминоз витамина F сопровождается кровотечениями при избытке омега-3 жирных кислот.
18. Эйкозотетраеновая кислота является предшественником всех простагландинов.
19. Линолевая кислота это изомеры незаменимой γ–6–линолевой жирной кислоты

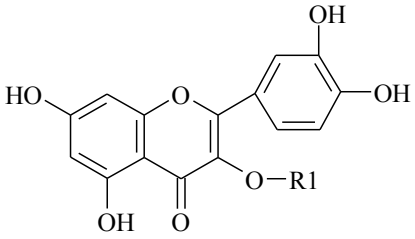
Ключ: 1. Нет. 2. Да. 3. Да. 4. Да. 5. Нет. 6. Нет. 7. Да. 8. Нет. 9. Да. 10. Нет. 11. Да. 12. Да. 13. Да. 14. Нет. 15. Да. 16. Нет. 17. Да. 18. Да. 19. Нет.

Таблица 16.

Содержание витамина F в продуктах питания, %

Омега-3		Омега-6		Мононенасыщенные жирные кислоты	
		Арахисовое масло	20	Арахисовое масло	55
Оливковое масло	0,5	Оливковое масло	7	Оливковое масло	80
Рапсовое масло	8	Рапсовое масло	20	Рапсовое масло	55
Соевое масло	6	Соевое масло	55		
Масло грецких орехов	15	Масло грецких орехов	55		
Масло ростков пшеницы	7	Масло ростков пшеницы	53		
Кунжутное масло	1	Кунжутное масло	41		
Льняное масло	55	Подсолнечное масло	58		
		Тыквенное масло	45		
		Масло виноградных косточек	55		
		Масло огуречника лекарственного	24		
		Масло ослинника двулетнего	9		
		Масло косточек чёрной смородины	18		
Проращенные зёрна (30 – 50%), овсяные хлопья, кукуруза, неочищенный рис, орехи (20 – 30%)					

ВИТАМИН Р (от англ. **P**ermeability — проницаемость), комплекс флавоноидных соединений, уменьшающих проницаемость и ломкость капилляров.



R_1: глюкоза + рамноза — рутин

H — кверцетин

Биофлавоноидов, обладающих Р-витаминной активностью, хотя и в разной степени, известно около 150! Типичные представители — гесперидин (обнаружен в 1936 г. В.Б. Брукнером) и эриодиктин, кроме того: катехин, кверцитин, и его гликозид рутин. Дегидрокверцитин в настоящее время является объектом крайне недобросовестной рекламы. Под названием «Капилар» дегидрокверцитин рекламируется как панацея при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, что не соответствует никаким реалиям. В медицине это средство, как вспомогательное при лечении стенокардии, используется давно без особого эффекта. Кроме того, известны:

✓ Легалон (Кареил), выпускается в виде самостоятельного препарата. Включает в себя два основных флавоноида: силимарин, силибинин и экстракт из плодов расторопши пятнистой;

✓ Силибор — сумма флавоноидов из расторопши пятнистой;

✓ Катерин, самостоятельный препарат, получаемый синтетическим путем.

Доза: рутина — 0,02 г.

Суточная потребность: не установлена.

Алиментарный источник: цитрусовые, шиповник, черная смородина, рябина, черноплодная рябина.

Антивитамины. Нет.

Дефицит: не установлен.

Коферментная функция не установлена.

Некоферментные функции: увеличивает депонирование аскорбиновой кислоты в тканях и снижает ее элиминацию, уменьшает проницаемость сосудов.

Прием во время беременности не противопоказан.

Применение: тромбоцитопеническая пурпура, геморрагические диатезы, кровоизлияния в сетчатку, лучевая болезнь, гипертония, корь, скарлатина, сыпной тиф и др. заболевания, сопровождаемые капилляротоксикозом. Как синергист аскорбиновой кислоты.

Отравления рутином. Не описаны.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин Р, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в витамине Р?

3. Какие продукты являются алиментарным источником витамина Р?
4. Какие симптомы наблюдаются при дефиците витамина Р?
5. Каковы биологические функции витамина Р?
6. Возможен ли прием витамина Р во время беременности?
7. С какими целями используют витамин Р в клинике?
8. Пользуясь табл. 17 «Содержание витамина Р в растительных продуктах, найдите продукты питания с минимальным и максимальным содержанием витамина Р.

Таблица 17.

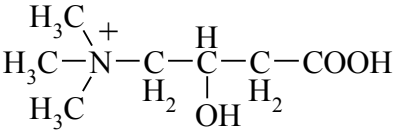
Содержание витамина Р в растительных продуктах (мг/100 г продукта)

Продукт	Р	Продукт	Р	Продукт	Р
Шиповник сухой	680	Щавель	500	Земляника	195
Лимоны	500	Крыжовник	430	Брусника	460
Смородина черная	1250	Малина	150	Яблоки	40
Петрушка, зелень	157	Шпинат	63	Картофель	250
Апельсины	500	Капуста белокочанная	39	Вишня	1900
				Морковь красная	75

ВИТАМИН B_T

D,L-N-(1-Карбокси-2-оксипропил)-триметиламмоний(L-Бетаин3-гидрокси-4-триметиламиномасляной кислоты)

Синонимы: карнитин (от лат. caro, carnis — мясо), витамин роста[12], L-Карнитин, Карнитен, Элькар, Biomux, Carnicor, Carnigot, Carnitine, Dolotine, Novain.



Молекулярный вес: 161,21

Брутто формула: $C_7H_{17}NO_3$

Растворимость: в воде

Впервые обнаружен русским ученым В. Г. Гулевичем, который обнаружил его в мышечной ткани и отнес к группе экстрактивных небелковых азотистых веществ мышечной ткани. Карнитин не является витамином в строгом смысле, поскольку может образовываться в организме из бутиробетаина, либо глутаминовой кислоты. Однако, поскольку синтез его в организме ограничен, наблюдается выраженная зависимость от поступления как карнитина, так и его предшественника с пищевыми факторами. L-карнитин организм взрослого человека способен синтезировать в количестве не более 10% от биологической потребности. Для его синтеза обязательно необходимо присутствие двух незаменимых аминокислот (лизин и метионин), витаминов B_3, B_6, B_{12}, фолиевой кислоты, железа, витамина С, ряда ферментов. При отсутствии хотя бы одного из этих веществ собственный

[12] Это название связано с тем, что карнитин способен значительно ускорять рост у молодых людей.

синтез L-карнитина существенно снижается, а при недостатке витамина С — практически не происходит. Недоношенные дети рождаются со значительным дефицитом карнитина. У детей механизм синтеза собственного L-карнитина формируется к 15–летнему возрасту.

Доза: взрослым по 0,5 – 2,0 г/сут, детям до 1 года — по 0,03 0,075 г (4 – 10 капель 20 % раствора) 3 раза в день, в возрасте от 1 года до 6 лет — по 0,1 г (14 капель 20 % раствора), от 6 до 12 лет — по 0,2 0,3 г (28 – 42 капли) 2 – 3 раза в день. Курс лечения 1 мес. Спортсменам карнитин необходим в относительно больших дозах — минимальная суточная доза карнитина — 2 г, максимальная — 8 г.

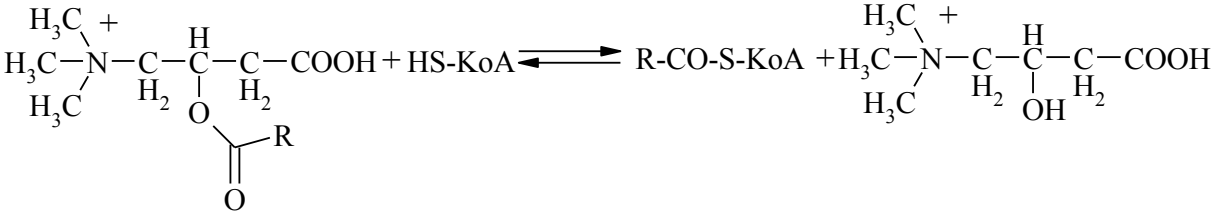
Суточная потребность не установлена.

Алиментарный источник. Основное количество L-карнитина, человек получает с пищей из морепродуктов, рыбы, мяса животных. Коррекция карнитинового статуса возможна за счет специальных карнитинсодержащих напитков.

Антивитамины. Нет.

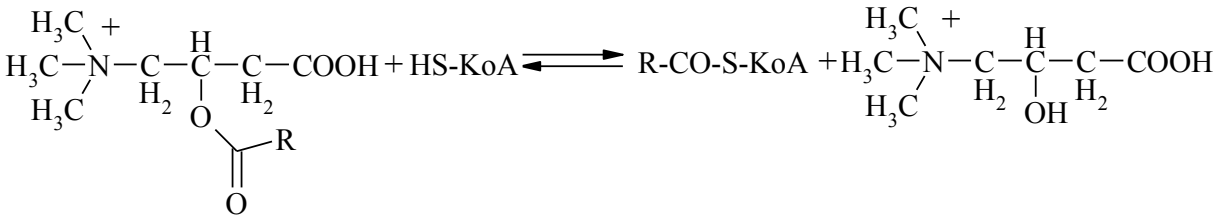
Физико-химические свойства: бесцветные гигроскопичные кристаллы, хорошо растворимые в воде и этаноле. При взаимодействии с водным раствором щелочи легко дегидратируется с образованием бетаина 4-триметиламинокротоновой кислоты (кротонобетаин). Химический препарат является рацематом двух стереоизомеров. Биологически активен L-карнитин.

Коферментная функция. Карнитин участвует как переносчик в транспорте жирных кислот внутрь митохондрий. Коэнзимная форма жирной кислоты, в равной мере, как и свободные жирные кислоты, не обладает способностью проникать внутрь митохондрий, где, собственно, и протекает их окисление. Переносчиком активированных жирных кислот с длинной цепью через внутреннюю митохондриальную мембрану служит карнитин. При участии специфического цитоплазматического фермента карнитинацилтрансферазы, ацильная группа переносится с атома серы КоА на гидроксильную группу карнитина с образованием ацилкарнитина, диффундирующего через внутреннюю митохондриальную мембрану:



На стороне мембраны, обращенной к матриксу митохондрии, ацильная группа переносится обратно на КоА, что термодинамически выгодно, поскольку О-ацильная связь в карнитине обладает высоким потенциалом переноса группы. То есть, после прохождения ацилкарнитина через мембрану митохондрий происходит обратная реакция — расщепление ацил-

карнитина при участии HS-KoA и митохондриальной карнитин-ацилтрансферазы:



Описанная реакция известна как карнитиновый цикл. Кроме жирных кислот в нем могут переноситься внутрь митохондрии пировиноградная и молочная кислоты, которые, как и жирные кислоты, окисляются в митохондриях, но не могут самостоятельно проникнуть внутрь этой органеллы.

Некоферментные функции. Карнитин является структурным компонентом сурфактанта, поэтому высокоэффективен как средство профилактики пневмонии у недоношенных детей.

Дефицит. Дефицит карнитина может быть первичным (врожденным) и вторичным (приобретенным), сопровождается нарушением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот, активности пируваткарбоксилазы, что вызывает накопление пировиноградной кислоты, как при дефиците тиамина и развитие гипогликемии, с увеличением тканевого потребления глюкозы, вследствие нарушения образования глюкозы в цикле Кребса. Наблюдается уменьшение синтеза холина и его эфиров, а также некоторых нейромедиаторов.

Первичный дефицит карнитина наследуется аутосомно-рецессивно и обусловлен дефицитом ферментов синтеза карнитина. Различают две формы: генерализованную и миопатическую. *Генерализованная* форма характеризуется низкими тканевыми концентрациями карнитина у новорожденных и детей младшего возраста и проявляет себя тошнотой, рвотой, гипераммониемией, печеночной энцефалопатией, нарастающей слабостью, завершающейся комой. *Миопатическая* форма характеризуется низким содержанием карнитина в мышцах и нормальным в других тканях и органах и плазме крови. Проявляет себя нарастающей мышечной слабостью, тяжелой кардиомиопатией. Вторичный дефицит карнитина может быть вызван заболеваниями печени (нарушение синтеза карнитина), почек (ускорение выведения карнитина), алиментарными причинами. Клиническая картина такая же, как и при генерализованной форме. *Ямайская рвотная болезнь* вызывается употреблением в пищу незрелых плодов кустарника *Blighia sapida*. Содержащийся в них токсин гипоглицин А блокирует окисление короткоцепочечных жирных кислот и вызывает накопление в крови масляной, изовалериановой и пропионовой кислот, что приводит к развитию тяжелого метаболического ацидоза, сопровождаемого рвотой, вялостью, сонливостью, онейроидом, судорогами, завершающимися комой.

Прием во время беременности опасности не представляет.

Применение. Используется для лечения последствий родовой травмы и асфиксии новорожденных, гипотрофия и гипотония новорожденных, респираторного дистресс-синдром новорожденных, при выхаживании недоношенных новорожденных, находящихся на полном парентеральном питании, и детей, которым производится гемодиализ. При синдромокомплексе, сходном с синдромом Рейе (гипогликемия, гипокетонемия, кома), развивающемся у детей на фоне приема вальпроевой кислоты; дефиците массы тела у детей и подростков до 16 лет; пропионовой и других «органических» ацидемиях, первичном (генетическом) и вторичном дефиците карнитина; нетяжелых формы тиреотоксикоза, экзогенно-конституциональном ожирением, псориазе, себорее, кожных формах склеродермии, кардиомиопатиях, миокардитах, ишемической болезни сердца, гипоперфузии при кардиогенном шоке, миопатии, анорексии, хронических гипоацидных гастритах, хроническом панкреатите с нарушением экзокринной функции, заболеваниях печени, неврастениях, травматической энцефалопатии, физическом истощении, профилактике кардиотоксичности при лечении антрациклинами.

Как анаболик карнитина хлорид применяют при анорексии, гипотрофии, задержке роста у детей. Взрослым назначают в качестве анаболического средства при анорексии на почве нервного и физического истощения, после перенесенных болезней, операций, при хронической ИБС. Препарат может применяться в комплексной терапии заболеваний, при которых показано применение анаболических (нестероидных) средств. Имеются данные об эффективности карнитина хлорида при очаговой склеродермии. Есть данные, что синдром детской внезапной смерти связан с врожденным дефицитом L-карнитина. Кроме того, некоторые формы врожденного дефицита карнитина у детей могут сопровождаться судорогами, нередко приводящими к постановке ошибочного диагноза — эпилепсия с последующей малоэффективной противосудорожной терапией.

Немедицинское применение карнитина используется в спорте. При интенсивных физических нагрузках у спортсменов используется для лечения лактатацидоза. Это особенно необходимо при выведении спортсменов из состояния резко нарушенного метаболизма, вызванного прохождением марафонской дистанции. С началом приема карнитина начинается стойкая потеря жировой ткани с постоянной скоростью, которая иногда достигает 10 – 15 кг в течение месяца без изменения диеты. Усиление проникновения длинноцепочечных жирных кислот внутрь клетки с последующим окислением значительно повышает силу и выносливость сердечной мышцы. Увеличивается содержание в сердечной мышце белка и, особенно значительно, содержание гликогена. Карнитин незаменим в тех случаях, когда необходимо повысить общую и специальную выносливость в аэробных видах спорта (бег, плавание, гребля и т.п.). Под влиянием карнитина усиливается

образование в печени лецитина, вымывающего из атеросклеротических бляшек холестерин. Карнитин увеличивает содержание в печени гликогена. Печень и миокард начинают более активно расщеплять молочную и пировиноградную кислоты, являющиеся токсинами утомления.

Отравления. Не описаны, однако при приеме больших доз может наблюдаться гиперсекреция протонов в желудке в развитием гиперацидного гастрита, вплоть до формирования прободной язвы желудка, либо развития язвенного кровотечения.

Пути выведения из организма: выводится почками.

Содержание карнитина в некоторых продуктах питания, мг/100 г

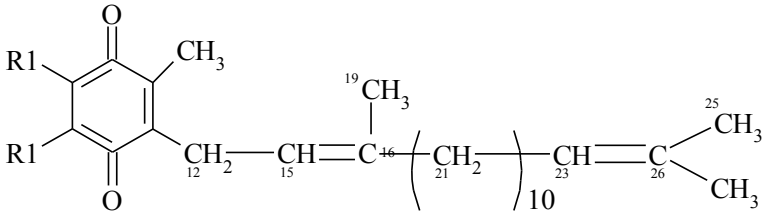
L-карнитина содержится: в говядине — 50 – 70, в свинине — 30, в яблоках — 3,0, в натуральном крабовом мясе — 900.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин B_T, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в витамине B_T?
3. Какие продукты являются алиментарным источником карнитина?
4. Почему карнитин является витаминным веществом?
5. Какие симптомы наблюдаются при врожденном дефиците карнитина?
6. Какие симптомы наблюдаются при приобретенном дефиците карнитина?
7. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит витамина B_T?
8. Каковы биологические функции витамина B_T?
9. Возможен ли прием карнитина во время беременности? Существует ли в этом потребность?
10. С какими целями используют витамин B_T в клинике?

ВИТАМИНЫ Q

Синонимы: коферменты Q, убихиноны (от лат. ubi - que — везде), убинон.



R_1 — H_3CO

Брутто-формула: $C_{27}H_{39}O_4$

Молекулярная масса: 272,41

Растворимость: в воде и липидах

2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в 6–м положении, число остатков изопрена в боковой цепи убихинона из разных источников варьирует от 6 до 10, что обозначают как KoQ6, KoQ7 и т.д.

В митохондриях клеток человека и животных встречается убихинон только с 10 изопреновыми звеньями.

Впервые коферменты Q обнаружены в 1957 г. независимо друг от друга в лабораториях Р. Мортона и Ф. Крейна. Строение изучено К. А. Фолкерсом. Собственно не являются витаминами, поскольку синтезируются всеми животными, растениями и микроорганизмами и встречаются повсеместно, что и отражает название — убихинон. В организме человека KoQ может синтезироваться из мевалоновой кислоты и продуктов обмена фенилаланина и тирозина, поэтому KoQ не является собственно витамином, однако в условиях дефицита белка его синтез становится резко ограниченным и KoQ становится незаменимым фактором.

Доза: не являются разрешенными к применению лекарственными средствами, однако используются как самостоятельно, так и в составе как пищевые добавки. Эффективность не доказана.

Суточная потребность: не установлена.

Алиментарный источник: в нормальных условиях в организме человека синтезируются в достаточном количестве.

Антивитамины. Антрациклиновые антибиотики, противоопухолевая эффективность которых, в частности, обеспечена индуцированным понижением витаминов Q.

Дефицит: у детей при голодании, либо низкобелковой, или низкокалорийной диете развивается анемия, купируемая Q_{10} (цифровой индекс означает количество изопреноидных звеньев в боковой цепи).

Коферментная функция является обязательным компонентом дыхательной цепи, осуществляя в митохондриях перенос электронов от мембранных дегидрогеназ (в частности, НАДН зависимой дегидрогеназы дыхательной цепи, сукцинат зависимой дегидрогеназы и т.д.) на цитохромы. Таким образом, если никотинамидные коферменты участвуют в транспорте электронов и водорода между водорастворимыми ферментами, то KoQ10, благодаря своей растворимости в жирах, осуществляет такой перенос в гидрофобной митохондриальной мембране.

Некоферментные функции: не установлены.

Прием во время беременности не противопоказан, необходимы в развитии эмбриона.

Применение: как биодобавка для стимуляции митохондрий миокарда при сердечнососудистых заболеваниях и мышечной дистрофии — эффективность не доказана.

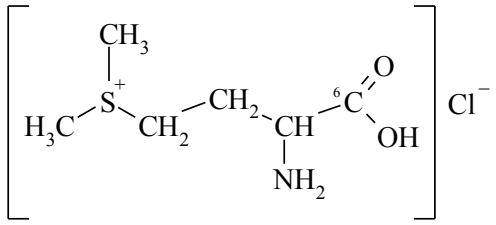
Отравления убихиноном. Не описаны.

Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин Q, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в витамине Q?
3. Какие продукты являются алиментарным источником убихинонов?

4. Почему убихинон является витаминным веществом?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит убихинона?
6. Каковы биологические функции убихинона?
7. Возможен ли прием убихинона во время беременности? Существует ли в этом потребность?
8. С какими целями используют убихинон в клинике?

ВИТАМИН U (от лат. Ulcus — язва). **Синонимы:** метилметионин, метилметионин сульфония хлорид, противоязвенный фактор.



Брутто-формула: $C_6H_{14}O_2S_1Cl_1$
Молекулярная масса: 150,22
Растворимость: в воде

Впервые обнаружен в 1952 г., на основании врачебных наблюдений, отметивших лечебное действие капустного сока при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки.

Доза: 0,25 – 0,3 сутки.

Суточная потребность: не установлена.

Алиментарный источник: капуста белокочанная.

Антивитамины. Нет.

Дефицит: не известен

Коферментная функция не установлена.

Некоферментные функции: донатор метильных групп, как таковой стимулирует репаративные процессы в стенке пищеварительного тракта, кроме того, участвует в инактивации гистамина в результате его метилирования и в ускорении оборота холина и тиамина.

Отравления метилметионином. Не описаны.

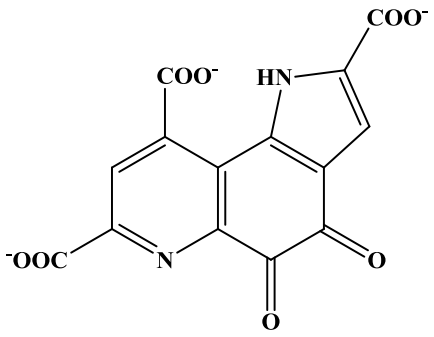
Опорные вопросы для самоподготовки

1. Что собой представляет витамин U, является ли он витамином?
2. Какова суточная потребность в витамине U?
3. Какие продукты являются алиментарным источником витамина U?
4. Почему витамин U является витаминным веществом?
5. Есть ли лекарственные средства, вызывающие дефицит витамина U?
6. Каковы биологические функции витамина U?
7. С какими целями используют витамин U в клинике?

ВЕЩЕСТВА С ВИТАМИННОЙ АКТИВНОСТЬЮ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В МЕЖДУНАРОДНУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ ВИТАМИНОВ

Пирролохинолинохинон (PQQ),

Синонимы: метоксантин, methoxatin.



Брутто-формула: $C_{14}H_3N_2O_8^{3-}$
Молекулярная масса: 327,18
Растворимость: в воде

4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3*f*-] хинолино-2,7,9-трикарбоксилат

Впервые обнаружен в 1979 г. как критически важный кофермент алкоголь-дегидрогеназы. В 2003 г. журнал Nature опубликовал статью T. Kasahara и K. Tadafumi, которые описали пирролохинолинхинон как: «… новый витамин, являющийся коферментом в окислительно-восстановительных реакциях в организме млекопитающих».

Доза: эффективная действующая доза пирролохинолинхинона составляет от нескольких наномолей до нескольких микромолей на 1 л или на 1 кг массы экспериментального объекта. Поскольку вещество не является официально разрешенным к клиническому использованию препаратом, профилактическая и клиническая дозы не сертифицированы.

Суточная потребность: для человека не установлена.

Алиментарный источник: известные алиментарные источники пирролохинолинохинона (PQQ) перечислены в табл.

Антивитамины: в настоящее время не установлены.

Физико-химические свойства: водорастворимое термостабильное вещество.

Дефицит: у человека не описан. Теоретически пирролохинолинохинон (PQQ) может синтезироваться кишечной микрофлорой человека, имеющей для этого все необходимые ферментативные системы, но признаков такого синтеза не обнаружено. Более того, кишечная микрофлора человека использует это вещество как витамин.

Коферментные функции: пирролохинолинохинон (PQQ) — кофермент недавно идентифицированного класса белков-хинопротеинов.

Как кофермент участвует в окислительно-восстановительных реакциях и переносе карбонильных групп. PQQ-зависимые дегидрогеназы и оксидазы по механизму действия аналогичны флавопротеинам, катализирующим перенос двух электронов и протонов, возможно, непосредственно

на убихинон. PQQ- зависимые декарбоксилазы, аналогичны по механизму действия пиридоксаль-зависимым ферментам. Возможность участия одного кофермента в функционировании двух ферментативных систем обусловлена наличием карбонильных групп. При изучении трехмерной структуры метиламиноксидазы получены данные, что коферментом ее является не свободный PQQ, а предшественник Pro-PQQ (содержащий остатки PQQ, индола и глутаминовой кислоты), ковалентно связанный с белковой молекулой.

Как кофермент, пирролохинолинхинон участвует в росте и развитии клеток и внутриклеточных структур, определяя количество и размеры митохондрий. Необходим для физиологического протекания беременности, роста и развития как плода, так и новорожденного.

Зависимые ферменты: является коферментом метанолдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы бактерий. У животных, растений, грибов и дрожжей — кофермент метиламиноксидазы. Может быть коферментом флавинредуктазы эритроцитов.

Некоферментные функции: пирролохинолинхинон, как производное хинона, является мощным антиоксидантом, как таковой он:

- ✓ защищает печень от различных патогенных воздействий,
- ✓ предотвращает развитие катаракты (в том числе, обусловленной передозировкой глюкокортикоидов),
- ✓ обладает противовоспалительным действием и снижает отеки при воспалении.

Доказано что пирролохинолинхинон в наномолярных количествах увеличивает активность В- и Т-лимфоцитов.

Гематоэнцефалический барьер не проницаем для пирролохинолинхинона, тем не менее, он защищает нейроны от повреждающего действия ишемии и гипоксии, способствует регенерации нервной ткани и предотвращает возникновение инфарктов.

Прием во время беременности: влияние этого вещества на развитие плода полноценно не изучено. Точных данных о тератогенном или тератопротекторном влиянии пирролохинолинхинона не получено. Поэтому препарат должен расцениваться как потенциально опасный.

Применение: синтезирован фармакологический препарат с торговым названием VitaPQQ, используемый как пищевая добавка. Рекомендуется как препарат, замедляющий процессы старения, обладающий нейрозащитной функцией, благоприятствующий синтезу фактора роста, развитию и восстановлению нейронов, утраченных психических функций (память) при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Эффективность данного средства при перечисленных заболеваниях не исследована.

Отравление пирролохинолинхиноном: до настоящего времени симптомы отравления не описаны, поскольку вещество в чистом виде и

больших количествах в природе не встречается, а в технике и медицине до сего времени не использовалось.

Выведение из организма: выводится почками.

Таблица 18.

Концентрация пирролохинолинохинона в некоторых пищевых продуктах (По Kumazawa et al., 1995)

Продукт	Пирролохинолинохинон (PQQ), *нг/г* или *нг/мл*	Продукт	Пирролохинолинохинон (PQQ), *нг/г* или *нг/мл*
Кормовые бобы	17,8 ± 6,78	Киви	27,4 ± 2,64
Зеленые соевые бобы	9,26 ± 3,82	Апельсин	6,83 ± 2,2
Картофель	16,6 ± 7,34	Папайя	26,7 ± 8,57
Сладкий картофель	13,3 ± 3,72	Зеленый чай	29,6 ± 12,9
Петрушка	34,2 ± 11,6	Улунг (сорт черного китайского чая)	27,7 ± 1,92
Капуста кочанная	16,3 ± 3,96	Кока – кола	20,1 ± 3,17
Морковь	16,8 ± 2,81	Виски	7,93 ± 1,84
Сельдерей	6,33 ± 2,41	Вино	5,79 ± 2,73
Зеленый перец	28,2 ± 13,7	Сакэ (рисовая водка)	3,65 ± 1,39
Шпинат	21,9 ± 6,19	Хлеб	9,14 ± 3,64
Томаты	9,24 ± 1,82	Ферментированные соевые бобы	61,0 ± 31,3
Яблоки	6,09 +1,36	Мисо (паста из ферментированных соевых бобов, используется в традиционной японской кухне)	16,7 ± 3,3
Бананы	12,6 ± 3,81	Тофу (творог из соевых бобов)	24,4 ± 12,5

ВЕЩЕСТВА, ИСКЛЮЧЕННЫЕ ИЗ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВИТАМИНОВ

ВИТАМИН B_{17}

Синонимы: Амигдалин, Лаетраль, Летрил, Нитрозолид

С химической точки зрения Лаетраль является соединением сахара бензолдегида и цианогруппы.

Алиментарный источник: согласно Альманаху Питания от 5 до 30 косточек абрикоса, съеденные в течение дня, но ни в коем случае не за один прием, могут быть хорошей профилактической дозой для профилактики раковых заболеваний.

Применение: широко рекламируется, как средство от рака. Как таковое был введен в классификацию витаминов и, какое-то время, использовался как лекарственное средство для профилактики и вспомогательного лечения раковых заболеваний. Препарат исследовался с 50–х годов, но его эффективность так и не была доказана.

Поскольку были опасения, что цианогруппа, содержащаяся в амигдалине, может высвобождаться и вызвать характерное для цианидов отравление, препарат был запрещен FDA[13] к применению в США.

Токсичность. Общее количество ядер косточек абрикоса более 3,0 г может быть усвоено, но не более 1,0 грамм за один прием.

ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ

Если спросить любого человека, в том числе большинство специалистов, как в природе появляются (синтезируются) витамины, ответ будет однозначным — синтезируются растениями. Некоторые не согласятся и возразят, что группа В синтезируется у многих животных. Этот очевидный ответ — не верный. Основным источником образования витаминов в природе являются микроорганизмы, а растения и животные, в основном, лишь пользуются продукцией бактерий.

Каротиноиды — синтезируются пигментными микроорганизмами из рода *Aleuria, Blakeslea, Corynebacterium, Flexibacter, Fusarium, Halobacterium, Phycomyces, Pseudomonas, Rhodotorula, Sarcina, Sporobolomyces* и др. В промышленности используют биомассу гриба *Blaneslea Trispora*.

Эргостерины (растительные аналоги холекальциферолов) — синтезируются дрожжами и мицелиальными грибами (аспергиллы и пенициллы).

[13] Администрация по пищевым продуктам и лекарствам США

Филлохиноны — синтезируются бифидумбактериями, в том числе в толстом кишечнике человека, предшественником филлохинонов служит шикимовая кислота.

Тиамин — синтезируется грибами путем вторичного метилирования метилцитозина и последующей конденсации пиримидиновой части молекулы тиамина с тиазольной. У некоторых видов грибов источниками тиазольной части молекулы тиамина могут служить пенициллин или бацитрацин. Практически тиамин можно получать из очень богатых им дрожжей. Некоторые виды грибов могут синтезировать тиамин из пиримидина и тиазола (*Phycomyces blakes, Collybia tuberosa, Endomyces magnum, Phytophthora* sp. *leeanus, Coprinus* sp. и др.).

Тиамин, рибофлавин, пиридоксин, витамины B_{12}, К, никотиновая, фолиевая, пантотеновая кислоты — синтезируются *E. coli* и бифидумбактериями. Биоценозом рубца жвачных животных синтезируются тиамин, цианкобаламин, рибофлавин, пантотеновая кислота.

Рибофлавин — синтезируется семейством *Spertnophthoraceae,* дрожжами и нитчатыми грибами. *Ashbyii gossypii, Eremothecium ashbyii и Candida guilliermondii* на жидких средах способны образовывать 0,5 г и более рибофлавина в 1 л среды.

Пантотеновая кислота — большинство микроорганизмов способны синтезировать пантотеновую кислоту из пантоевой кислоты (синтезируется из 2-оксоизовалериановой кислоты) и β-аланина.

Никотиновая кислота — у человека и микроорганизмов никотиновая кислота синтезируется из триптофана кишечной микрофлорой и в печени. Но эндогенный биосинтез никотиновой кислоты недостаточен, для того чтобы удовлетворить потребность организма в этом витамине.

Фолиевая кислота — в больших количествах синтезируется микрофлорой кишечника, при этом выделяется ее в 4 – 5 раз больше, чем поступает с пищей.

Цианкобаламин — в природе образуется исключительно бактериями. В промышленных масштабах для синтеза цианкобаламина используют штаммы прокариот и, прежде всего, пропионовых бактерий *Propionibacterium shermanii, Pseudomonas denitrificans, P. freudenreichii var. Shermanii,* кроме того, применяют штаммы актиномицетов, метанобразующих и фотосинтезирующих бактерий, *B. megatherium*, некоторые виды лучистых грибков (*Streptomyces griseus, St. aureofaciens, St. olivaceous*). Интересно, что исходным веществом, из которого в природе синтезируется цианкобаламин, является рибофлавин.

Аскорбиновая кислота — исключение из правила — люди, морские свинки, некоторые летучие мыши и бактерии не умеют синтезировать аскорбиновую кислоту, тогда как растения и многие животные легко синтезируют ее из углеводов: из галактозы, либо глюкозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ[11]

Когда говорят о взаимовлиянии витаминов, обычно имеют в виду взаимодействие их лекарственных форм, либо взаимодействие в результате высвобождения из поливитаминного препарата в водной среде, либо среде кишечного химуса. Здесь можно выявить следующие типы взаимодействия:

1) биохимическое:

- ✓ влияние одного витамина на образование коферментной формы другого;
- ✓ непосредственное взаимное влияние;
- ✓ совместное участие в каком-либо метаболическом пути.

2) фармацевтическое — происходит на стадии производства пищевых добавок, либо поливитаминных комплексов до того, как они попадают к потребителю, либо при непосредственном смешивании в одной капельнице.

БИОХИМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Такие витамины как: аскорбиновая кислота, пантотеновая кислота, рибофлавин, ретинол, токоферол, фолиевая кислота, цианкоболамин, — определяют метаболическую судьбу как друг друга, так и некоторых других витаминов, вступая во все виды биохимического взаимодействия.

Влияние одного витамина на образование коферментной формы другого витамина

Аскорбиновая кислота, цианкоболамин и *пантотеновая кислота* участвуют в образовании коферментной формы фолиевой кислоты, поэтому их дефицит сопровождается нарушением деятельности всех метаболических путей, в которых происходит перенос одноуглеродных фрагментов.

Рибофлавин необходим для образования коферментных форм пантотеновой кислоты, 1,25-холекальциферола, пиридоксина, фолиевой кислоты и синтеза ниацина из триптофана. По этой причине выраженный дефицит рибофлавина сопровождается вторичным гиповитаминозом этих витаминов даже при достаточном поступлении их с пищей. Рибофлавин иногда образно называют королем витаминов.

Пантотеновая кислота участвует в синтезе ретиналя и ретиноевой кислоты из ретинола.

Рибофлавин вместе с пантотеновой кислотой участвуют в образовании коферментной формы цианкоболамина.

Непосредственное взаимное влияние

Аскорбиновая кислота и токоферол. Введение высоких доз аскорбиновой кислоты на фоне гиповитаминоза токоферола усиливает прооксидантный эффект витамина С в 200 раз, тогда как при совместном применении аскорбиновой кислоты с токоферолом наблюдается выраженный антиоксидантный эффект витамина С. Такая зависимость направленности эффекта аскорбиновой кислоты от наличия токоферола обусловлена тем, что витамин Е является ловушкой свободных радикалов жирных кислот и их пе-

рекисей, образующихся в реакциях стимулированного аскорбиновой кислотой перекисного окисления липидов.

При дефиците аскорбиновой кислоты токоферол быстро разрушается.

Токоферол и ретинол. Антиоксидантный эффект токоферола резко усиливает ретинол, являющийся ловушкой радикалов кислорода. В свою очередь, токоферол стабилизирует ретинол и β-каротины, препятствуя их окислению. Как указывалось выше, токоферол необходимо применять в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Тиамин обладает С-витамин сберегающей функцией и создает более благоприятные условия для использования аскорбиновой кислоты ферментными системами.

По этой причине желательно сочетанное применение аскорбиновой кислоты, тиамина, токоферола и ретинола. При необходимости раздельного назначения этих витаминов очевидно нужна диагностика витаминной обеспеченности.

Совместное участие в каком-либо метаболическом пути

Фолиевая кислота, пиридоксин, цианкоболамин и аскорбиновая кислота поддерживают пролиферативную активность клеток крови — выпадение любого из этих коферментов, а, тем более дефицит нескольких, будет сопровождаться анемией.

Ретинол, рибофлавин, пиридоксин и никотиновая кислота участвуют в разных этапах образования родопсина в сетчатке глаза

Аскорбиновая кислота и рутин вместе участвуют в регуляции проницаемости капилляров.

Взаимодействие пиридоксина, фолиевой кислоты и цианкоболамина необходимо для поддержания обмена гомоцистеина, накопление которого является одним из ведущих факторов риска развития ишемической болезни сердца и хронических эмболий легочной артерии.

Очевидно, что при наличии такого тесного биохимического взаимодействия гипо-/авитаминоз какого – либо из этих витаминов будет сопровождаться симптомами поливитаминной недостаточности.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармацевтическое взаимодействие — результат физико-химических реакций лекарственных форм витаминов между собой. При этом могут наблюдаться все виды лекарственных взаимодействий: фармацевтическое взаимодействие — до введения в организм внутри самой лекарственной формы; фармакокинетическое — на различных стадиях фармакокинетики; фармакодинамическое — на этапе взаимодействия с рецепторами. Поскольку лекарственные формы витаминов могут быть химически модицифированы, например, фармацевтический тиамин представляет собой соль соляной кислоты, что необходимо для увеличения его стойкости в водной среде, конечные продукты взаимодействия лекарственных форм могут от-

личаться от тех, которые теоретически могли бы образоваться при прямом химическом взаимодействии витаминов в нативном виде.

Физико-химическое взаимодействие. Тиамина гидрохлорид окисляется под действием рибофлавина до тиохрома с последующим образованием хлорофлавина, оба вещества могут выпадать в осадок. Аскорбиновая кислота может в определенной степени предотвращать осаждение тиохрома, но увеличивает образование хлорофлавина.

Рибофлавина фосфат быстро подвергается фотохимическому разрушению при действии дневного света, добавление никотинамида в раствор аскорбиновой кислоты и фосфата рибофлавина резко усиливает фотолиз последнего. Следует помнить, что даже монорастворы рибофлавина при капельном введении необходимо закрывать светонепроницаемым колпаком.

Рибофлавин усиливает аэробное разрушение аскорбиновой кислоты.

Аскорбиновая кислота в растворе уменьшает $T_{1/2}$ тиамина.

Тиамин разрушает фолиевую кислоту.

Фармакокинетическое взаимодействие. Взаимодействие между тиамином и рибофлавином усиливается под действием никотинамида.

Никотинамид существенно усиливает взаимодействие между цианокоболамином и тиамином. Никотинамид увеличивает растворимость рибофлавина и практически утраивает растворимость фолиевой кислоты.

Большие ежедневные дозы приема витамина С ухудшают пищевое усвоение витамина B_{12}.

Недостаток в рационе витамина Е способствует развитию гиповитаминоза А.

Фармакодинамическое взаимодействие. Этот тип взаимодействия более характерен для отношений между витаминами и их антивитаминами.

Из представленных данных следует, что необходим прием не отдельных витаминов, а поливитаминных комплексов, поскольку даже самый сбалансированный и разнообразный рацион на 2,5 тыс. Ккал, что соответствует средним энерготратам человека, дефицитен по большинству витаминов на 20-30%. В то же время критерии, обосновывающие оптимальные дозы, используемые в том или ином препарате, и наиболее эффективные сочетания различных компонентов в поливитаминных комплексах не разработаны. Не существует рекомендаций по величине дозы и кратности ее применения, основанных на определении уровня концентраций витаминов в плазме крови пациентов. Более того, в результате многочисленных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований установлено, что использование витаминно-минеральных и поливитаминных комплексов не является настолько эффективным, насколько это представлялось ранее. Тем не менее, отказ от приема витаминных средств является большим злом, чем использование несбалансированных по витаминной потребности комплексов.

МИФЫ О ВИТАМИНАХ

Витамины в пище натуральные, а в таблетках искусственные

Среди населения ходит миф, что витамины, присутствующие в поливитаминных препаратах и обогащенных витаминами продуктах питания, не идентичны естественным, хуже усваиваются организмом и поэтому менее эффективны. Витамины в этих комплексах не устойчивы и быстро распадаются. Это связано с тем, что «искусственные» витамины получены синтетическим путем, то есть, в результате химического синтеза.

На самом деле витамины, выпускаемые фармацевтической промышленностью, аутентичны присутствующим в натуральных продуктах питания, как по химической структуре, так и по биологической активности, поскольку их получают из растительного сырья в уже готовом виде. Получаемые вытяжки из растений всего лишь подвергаются очистке с целью накопления получаемого витамина. Химическим путем витамины тоже могут быть получены, однако стоимость таких витаминов будет многократно превышать стоимость препаратов, получаемых из растительного сырья.

Тем не менее, некоторые отличия действительно есть. Витамины, содержащиеся в продуктах питания, легко разрушаются в результате окисления, либо тепловой переработки. Тогда как фармацевтические препараты стабилизированы. С этой целью получают соли витаминов со щелочной реакцией с органическими, либо неорганическими кислотами, а с кислой — с веществами со щелочной реакцией. Биологическая активность витаминов от такой обработки не меняется, поскольку после поступления в организм витамин гидролизуется с высвобождением витаминной активной части.

Витамины в натуральных продуктах находятся в оптимальном сочетании и лучше усваиваются организмом

Витамины в поливитаминных препаратах содержатся в неоптимальном количестве и сочетании и могут разрушать друг друга. Поэтому придерживайтесь сыроедения (вперед к природе) и различных «витаминно-обогощенных» диет.

На самом деле, в продуктах питания «натуральные» витамины могут находиться в связанной форме. Например, пеллагра (дефицит витамина РР) развивается у людей, питающихся преимущественно кукурузой, но не потому, что в кукурузе мало никотиновой кислоты (витамина РР), а потому, что она присутствует в ней в форме эфира, не усваиваемого организмом. По аналогичной причине у любителей сырых яиц развивается дефицит биотина.

Яблоки содержат около 70 мг аскорбиновой кислоты на 100 г продукта, но, наряду с внеклеточно расположенной аскорбиновой кислотой, содержат внутриклеточно расположенную аскорбиназу (фермент, разрушающий аскорбиновую кислоту). Поэтому при жевании яблок, в результате разрушения клеток, аскорбиназа приходит в соприкосновение с аскорби-

новой кислотой и 70% аскорбиновой кислоты нейтрализуется. Аналогичный эффект наблюдается и при получении яблочного сока на соковыжималках.

Соотношение витаминов и микроэлементов в поливитаминно–микроэлементных комплексах и витаминизированных продуктах наиболее точно соответствует физиологическим потребностям человека. Тогда как в продуктах питания наблюдается количественное преобладание одних витаминов над другими, достаточно вспомнить любую рекламу, кстати, соответствующую действительности, что в каком-то продукте питания содержится очень большое количество какого-то витамина, но про другие–то ничего не сказано, и это потому, что их там мало.

Прием поливитаминных препаратов и включение в рацион питания обогащенных витаминами продуктов в количествах, соответствующих физиологической потребности, в наибольшей степени удовлетворяет требованиям формулы сбалансированного питания.

МИФ О НЕОБХОДИМОСТИ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ВИТАМИНОВ

Витамины, для того включиться в состав фермента, как правило, должны быть подвергнуты в организме «доработке». То есть перейти в так называемую коферментную форму. Для витаминов группы В коферментной формой является существование в виде солей фосфорной кислоты. Поэтому если в организм ввести витамины в фосфорилированном виде, то они сразу же будут включаться в биохимический процесс. Поэтому фосфорилированные витамины (эссенциальные) лучше, чем не фосфорилированные.

На самом деле процесс фосфорилирования витаминов происходит внутри клетки, тогда как в уже фосфорилированном виде витамин внутрь клетки через ее мембрану проникнуть не может. Для этого он должен быть подвергнут дефосфорилированию, что и происходит с эссенциальными витаминами. Поэтому вводить витамины в фосфорилированной форме практически бессмысленно, но продажа таких средств обогащает фармацевтические компании. Тем не менее, введение некоторых витаминов в коферментной форме имеет практический смысл. Например, витамин РР может использоваться не в виде никотиновой кислоты, часто дающей аллергические реакции, а в виде коферментной активированной формы — никотинамида, поскольку частота аллергических реакций на никотинамид в 100 раз ниже, чем на никотиновую кислоту.

ЕСЛИ ЕЖЕДНЕВНЫЙ РАЦИОН ЧЕЛОВЕКА ХОРОШО СБАЛАНСИРОВАН, ТО ОН ПОЛУЧАЕТ ДОСТАТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Существует мнение, что если хорошо и правильно питаться, то организм будет получать достаточное суточное количество витаминов.

На самом деле эволюционно физиологические потребности в витаминах и микроэлементах организма человека сформированы таким образом, что достаточное их количество человек может получить только при потреблении больших количеств простой, натуральной, кулинарно не пе-

реработанной пищи. Кроме того, в последнее столетие произошло значительное обеднение плодородных почв микроэлементами и веществами, являющимися предшественниками растительного синтеза витаминов. Поэтому современный человек для получения достаточной суточной дозы витаминов должен съедать в сутки объем пищи эквивалентный 6000 Ккал, тогда как наш суточный рацион составляет только 2500 – 3000 Ккал. Для сравнения, официальный рацион солдата дореволюционной российской армии, суточные энерготраты которого достигали 5000 – 6000 ккал, включал 1300 г черного хлеба и 430 г мяса ежедневно.

Правильно построенный рацион, рассчитанный на 2500 килокалорий в день дефицитен по большинству витаминов, как минимум, на 20 – 30%. Для обеспечения организма полным набором необходимых ему витаминов даже без учета количественных характеристик, ежедневный рацион человека должен состоять не менее чем из 39 различных продуктов питания!

Кроме того, содержание витаминов в продуктах питания может резко уменьшаться в результате хранения, кулинарной обработки и т.п. Ниже указаны основные причины снижения содержания витаминов в продуктах питания.

Основные причины снижения содержания витаминов в продуктах

- При кипячении молока количество содержащихся в нем витаминов значительно снижается.
- При термической обработке пищи теряется от 25% до 90 – 100% витаминов.
- В среднем 9 месяцев в году европейцы употребляют в пищу овощи после длительного хранения или выращенные в теплицах. Такие продукты имеют более низкий уровень содержания витаминов по сравнению с овощами из открытого грунта.
- После трех дней хранения продуктов в холодильнике теряется 30% витамина С, при комнатной температуре — 50%.
- Витамины разрушаются на свету, витамин B_2 очень активно. Витамин А подвержен воздействию ультрафиолетовых лучей.
- Овощи без кожуры содержат значительно меньше витаминов, чем неочищенные.
- Высушивание, замораживание, механическая обработка, хранение в металлической посуде, пастеризация снижают содержание в продуктах витаминов.
- Содержание витаминов в овощах и фруктах очень широко варьирует в разные сезоны.
- Применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве методы культивирования овощей и фруктов привели к тому, что количество витаминов А, B_1, B_2 и С сократилось во многих овощных культурах на 30%.

- Витамин Е почти полностью исчез из салата латука, горошка, яблок, петрушки.
- Количество витаминов в шпинате одного урожая может быть в 30 раз меньше, чем в зелени другого урожая.

В СПРАВОЧНИКАХ УКАЗАНЫ ОПТИМАЛЬНЫЕ ДЛЯ ОРГАНИЗМА СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

«Товарищи ученые, доценты с кандидатами[14] …» в свое время очень точно рассчитали потребное человеческому организму количество витаминов и микроэлементов. Поэтому, если ежесуточно потреблять витамины и микроэлементы в указанных в справочнике количествах, то здоровье будет отменным.

На самом деле, доза в справочнике одна, а людей, во всем многообразии их индивидуальных биохимических особенностей, много. Кроме того, указанные в справочниках суточные дозы витаминов и микроэлементов обеспечивают всего лишь отсутствие симптомов заболеваний, связанных с дефицитом этих витаминов и микроэлементов. Тогда как реальная физиологическая потребность можно сильно меняться в зависимости от условий жизни. Например, курение и злоупотребление этиловым алкоголем увеличивает потребность в аскорбиновой кислоте и пиридоксине. Прием противотуберкулезных препаратов, производных гидразида изоникотиновой кислоты, ускоряет разрушение и выведение пиридоксина, что требует введения в организм его значительных дополнительных количеств. Поэтому для обеспечения нормальной жизнедеятельности требуется суточное потребление витаминов несколько выше, чем это указано в справочниках. Кроме того, свои коррективы вносит диета, см., например, главу «Введение». Вегетарианская диета, православные посты, преимущественно углеводистая диета, преимущественно белковая — требуют дополнительного введения витаминов внутрь организма.

Курение, потребление этилового алкоголя и вынужденный постоянный прием некоторых лекарств также требуют постоянного приема поливитаминных препаратов.

КИВИ — ВИТАМИННАЯ БОМБА, АПЕЛЬСИН — ТОЖЕ ВИТАМИННАЯ БОМБА. ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ СУТОЧНОЙ ПОТРЕБНОСТИ ДОСТАТОЧНО ПОЛОВИНЫ АПЕЛЬСИНА В ДЕНЬ ИЛИ ОДНОГО КИВИ.

Овощи и фрукты могут служить надежным источником только двух витаминов: аскорбиновой (витамина С) и фолиевой кислот, а также предшественника ретинола — каротина. Но только в том случае, когда набор потребляемых овощей и фруктов будет достаточно разнообразен и велик («яблочная диета», «апельсиновая диета»). Например, витамина С в яблочном соке содержится всего 2 мг на 100 г, в одном лимоне — тоже 2 мг. Поэтому, чтобы получить суточную дозу витамина С, составляющую

[14] В. Высоцкий

60 мг, нужно выпивать не менее 15 стаканов яблочного сока в день («Ты же лопнешь, девочка!» «Папа, а ты налей, и отойди!»[15]) либо съедать 30 лимонов.

Основным источником витаминов группы В и жирорастворимых витаминов К, Е, D и А, являются не овощи, а высококалорийные продукты: мясо, печень, почки, яйца, молоко, сливочное и растительное масло, хлеб из муки грубого помола, крупы, сохраняющие внешнюю, богатую витаминами и минеральными веществами оболочку (гречневая, овсяная, пшено, бурый рис), но в количествах, существенно превышающих возможности их съесть.

ВИТАМИН С ПРОФИЛАКТИРУЕТ ЗАРАЖЕНИЕ ВИРУСОМ ГРИППА

Увы, крыть нечем, по заключению экспертов ВОЗ витамин С действительно высокоэффективно профилактирует заражение вирусом гриппа … у населения России, испытывающего жесточайший дефицит витамина С. В благополучной Европе и США, где дефицита витамина С практически нет, не наблюдается и его защитный эффект при эпидемиях гриппа.

ВИТАМИНЫ БЕЗВРЕДНЫ

Витамины, как факторы, постоянно присутствующие в пище, безвредны и их можно принимать когда угодно, сколько угодно и кому угодно.

На самом деле, длительное потребление и тем более превышение дозы витаминных и микроэлементных препаратов может вызывать хроническое отравление — гипервитаминоз, или гипермикроэлементоз. Кроме того, могут возникать и болезни, например, у курильщиков, длительно «злоупотреблявших» β-каротином, чаще встречается рак легких. Передозировка фолиевой кислоты, либо меди может вызвать кожные раздражения, витамина Е — повышение артериального давления. Витамин А (ретиноевая кислота) и ее производные (ретиноиды, например, третиноин) нарушают формирование плода и могут вызывать рождение уродов. Никотиновая кислота вызывает высвобождение гистамина, при нормальной реакции организма на это событие развивается покраснение кожи, покалывание, зуд и чувство жара. А при избыточной — анафилактический шок.

ЧЕМ БОЛЬШЕ ВИТАМИНОВ, ТЕМ ЛУЧШЕ!

Бытует мнение, что витамины безопасны и их можно глотать горстями. **На самом деле**, опасно как систематическое длительное превышение суточных дозировок витаминов, так и однократный острый прием больших и относительно больших доз:

✓ риск перелома бедра у женщин после менопаузы вдвое выше у тех, кто ежедневно потребляет более 1500 мкг витамина А по сравнению с женщинами, ограничивающимися 500 мкг этого витамина (www.intellect.org.ua);

[15] Была такая реклама на телевидении.

✓ тиамин (витамин B_1 в дозе более 10 мг при внутривенном введении способен вызвать стойкое, опасное для жизни снижение артериального давления;
✓ никотиновая кислота, вследствие резкого высвобождения гистамина, тяжелую псевдоаллергическую реакцию, вплоть до анафилактического шока;
✓ введение больших доз водорастворимых витаминов активирует их метаболизм, увеличивает выведение и может провоцировать их дефицит, особенно это характерно для аскорбиновой кислоты (Тищенко Л.Д., 1987). Прием больших доз жирорастворимых витаминов вызывает их накопление в организме с развитием токсических реакций;
✓ потребление больших доз аскорбиновой кислоты (более 60 мг в сутки и, особенно, по Полингу от 2 до 6 г в сутки) повышает выделение с мочой, как самой аскорбиновой кислоты, так и цианкобаламина (витамин B_{12}). Аскорбиновая кислота в процессе окисления приводит к образованию двух токсичных метаболитов — дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот. Чем больше доза потребляемого витамина С, тем выше содержание в организме ее окисленных форм. В недавних исследованиях, проведенных в Национальном институте здоровья США было показано, что человеческий организм не в состоянии усваивать более 100 мг витамина С в сутки;
✓ аскорбиновая кислота увеличивает депонирование витамина B_1 и уменьшает концентрацию ретинола в крови;
✓ аскорбиновая кислота в процессе окисления приводит к образованию двух токсичных метаболитов — дегидроаскорбиновой и дикетогулоновой кислот. Чем больше доза потребляемого витамина С, тем выше содержание в организме ее окисленных форм. В недавних исследованиях, проведенных в Национальном институте здоровья США, страны, опережающей все другие государства по количеству потребляемых витаминных препаратов, было показано, что человеческий организм не в состоянии усваивать более 100 мг витамина С ежедневно!
✓ соответственно, введение большого количество витамина А увеличивает потребность организма в аскорбиновой кислоте и тиамине;
✓ потребление больших доз витамина B_1 увеличивает выведение рибофлавина (витамин B_2);
✓ избыточное потребление витамина А усиливает симптомы гиповитаминоза D, в тех странах, где проводили государственную профилактику гиповитаминоза А путем добавления его в молоко из расчета, что будет потреблена суточная его суточная доза, наблюдалось резкое увеличение заболеваемости остеопорозом (потери кальция костями, вследствие дефицита витамина D);
✓ жирорастворимые витамины кумулируют (накапливаются) в организме, поэтому даже при незначительном превышении суточных доз может наблюдаться хроническая интоксикация. Например, витамин Е в очень вы-

соких дозах вызывает головную боль, усталость, желудочно-кишечные проблемы, двоение в глазах и слабость мышц, а у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) — новые проблемы с сердцем, тогда как именно его рекомендуют для профилактики инфаркта у больных ИБС. В этих количествах он мешает действию витаминов A, D, K и β-каротина. Курильщики, принимавшие большие дозы витамина E, чаще погибали от кровоизлияния в мозг;

✓ в условиях дефицита пиридоксина увеличивается частота и тяжесть аллергических реакций на прием тиамина.

ВИТАМИНЫ НУЖНО ПРИНИМАТЬ ЛИШЬ БОЛЬНЫМ, У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА В ЭТОМ НЕТ НЕОБХОДИМОСТИ

Как уже упоминалось, современный человек не может получить достаточное суточное количество витаминов и микроэлементов с пищей. Поэтому потребность в дополнительном получении этих веществ в виде лекарственных форм существует. Кроме того, существуют факторы, увеличивающие потребность организма в витаминах, это:

✓ быстрый рост в первый год жизни, 5 – 6 лет и во время полового созревания;

✓ острые, тяжело протекающие и хронические заболевания;

✓ терапия лекарствами, увеличивающими потребность в отдельных витаминах (противосудорожные препараты увеличивают потребность в фолиевой кислоте, особенно у женщин, гидразиды изоникотиновой кислоты — в пиридоксине);

✓ интенсивная физическая и умственная нагрузка;

✓ пост;

✓ несбалансированная диета и монодиеты.

МЕДИЦИНСКИЕ МИФЫ

Тиамин и пиридоксин разрушают друг друга, поэтому в инъекционной форме их нужно вводить в разные дни, для чего инъекции тиамина и пиридоксина чередуют через день.

На самом деле такая тактика применения этих препаратов является в чистом виде «горем от ума». Тиамин и пиридоксин действительно химически несовместимы. Более того, пиридоксин нарушает фосфорилирование тиамина. Однако человек не является аналогом шприца, с помощью которого в него вводят эти препараты. В организме больного смешивания этих веществ в крови не происходит, поскольку каждое вещество in situ связывается своим белком носителем. Поэтому нет необходимости в их чередовании. Но вводить нужно с помощью разных шприцев и в разные места.

ВИТАМИНЫ РАЗРУШАЮТ ДРУГ ДРУГА И ИХ НАДО ПРИНИМАТЬ РАЗДЕЛЬНО

Корректных экспериментов, доказывающих, что раздельное применение витаминов более эффективно, на сегодня нет.

Что можно ожидать от хронического поливитаминного дефицита?

Если Вы поставите на себе хронический эксперимент по поддержанию состояния хронического сочетанного витаминного дефицита, то с Вами будут происходить следующие неблагоприятные события:

✓ снижение умственных способностей;
✓ физической активности;
✓ разовьется депрессия;
✓ будут наблюдаться нарушения сна, вплоть до полной бессонницы;
✓ резко ускорятся процессы старения;
✓ увеличится риск внезапной смерти от сердечнососудистых заболеваний;
✓ Вы проживете существенно меньше, чем должны были бы прожить.

Приложение 1

Суточная потребность в витаминах в разных возрастных группах (Россия)

Категория	Возраст (годы)	A		E, мг	D		K, мкг	C, мг	B_1, мг
		МЕ	мкг		МЕ	мкг			
Грудные дети	0 – 0,5	1250	400	3	300	10	5	30	0,3
	0,5 – 1	1250	400	4	400	10	10	35	0,4
Дети 1 – 10 лет	1 – 3	1340	450	6	400	10	15	40	0,7
	4 – 6	1670	500	7	400	2,5	20	45	0,9
	4 – 10	2335	700	7	400	2,5	30	45	1
Подростки и взрослые мужского пола	11 – 14	3333	1000	10	400	2,5	45	50	1,3
	15 – 18	3333		10	400		65	60	1,5
	19 – 24	3333		10	400		70	60	1,5
	25 – 50	3333		10	200		80	60	1,5
	>50	3333		10	200		80	60	1,2
Подростки и взрослые женского пола	11 – 14	2667	800	8	400	2,5	45	50	1,1
	15 – 18	2667		8	400		55	60	1,1
	19 – 24	2667		8	400		60	60	1,1
	25 – 50	2667		8	200		65	60	1,1
	>50	2667		8	200		65	60	1

Категория	Возраст (годы)	B_2, мг	Пантотеновая кислота, мг	B_6, мг	Фолат, мг	B_{12}, мкг	PP, мг	H, мкг
Грудные дети	0 – 0,5	0,4	2	0,3	0,025	0,3	5	10
	0,5 – 1	0,5	3	0,6	0,035	0,5	6	15
Дети 1 – 10 лет	1 – 3	0,8	3	1	0,05	0,7	9	20
	4 – 6	1,1	4	1,1	0,075	1	12	25
	4 – 10	1,2	5	1,4	0,1	1,4	7	30
Подростки и взрослые мужского пола	11 – 14	1,5	4 – 7	1,7	0,15	2	17	30 – 100
	15 – 18	1,8	4 – 7	2	0,2	2	20	
	19 – 24	1,7	4 – 7	2	0,2	2	19	
	25 – 50	1,7	4 – 7	2	0,2	2	19	
	>50	1,4	4 – 7	2	0,2	2	15	
Подростки и взрослые женского пола	11 – 14	1,3	4 – 7	1,4	0,15	2	15	30 – 100
	15 – 18	1,3	4 – 7	1,5	0,18	2	15	
	19 – 24	1,3	4 – 7	1,6	0,18	2	15	
	25 – 50	1,3	4 – 7	1,6	0,18	2	15	
	>50	1,2	4 – 7	1,6	0,18	2	13	

Суточная потребность в витаминах у женщин в период беременности и лактации

	A		E, МЕ	D, мкг	C, мг	B_1, мг	B_2, мг	B_6, мг	B_c, мг	B_{12}, мкг	PP, мг
	МЕ	мг									
Беременные	1000	10	400	12,5	90	1,5	1,6	2,1	0,4	4	16
Кормящие	1200	12	400	12,5	110	1,7	1,8	2,3	0,3	4	19

Рекомендуемая суточная потребность в витаминах (США)
(по Goodman & Gilman's, 2002[8])

Категория	Возраст (годы)	A, МЕ	E, МЕ	D, МЕ	K, мкг	C, мг	B_1, мг	B_2, мг	B_5, мг	B_6, мг	B_c, мг	B_{12}, мкг	PP, мг	H, мкг
Грудные дети	0 – 0,5	1250	3	300	5	30	0,3	0,4	2	0,3	0,025	0,3	5	10
	0,5 – 1	1250	4	400	10	35	0,4	0,5	3	0,6	0,035	0,5	6	15
Дети 1 – 10 лет	1 – 3	1340	6	400	15	40	0,7	0,8	3	1	0,05	0,7	9	20
	4 – 6	1670	7	400	20	45	0,9	1,1	4	1,1	0,075	1	12	25
	7 – 10	2335	7	400	30	45	1	1,2	5	1,4	0,1	1,4	7	30
Взрослые ♂	11 – 14	3333	10	400	45	50	1,3	1,5	4 – 7	1,7	0,15	2	17	30 – 100
	15 – 18	3333	10	400	65	60	1,5	1,8	4 – 7	2	0,2	2	20	30 – 100
	19 – 24	3333	10	400	70	60	1,5	1,7	4 – 7	2	0,2	2	19	30 – 100
	25 – 50	3333	10	200	80	60	1,5	1,7	4 – 7	2	0,2	2	19	30 – 100
	51 и старше	3333	10	200	80	60	1,2	1,4	4 – 7	2	0,2	2	15	30 – 100
Взрослые ♀	11 – 14	2667	8	400	45	50	1,1	1,3	4 – 7	1,4	0,15	2	15	30 – 100
	15 – 18	2667	8	400	55	60	1,1	1,3	4 – 7	1,5	0,18	2	15	30 – 100
	19 – 24	2667	8	400	60	60	1,1	1,3	4 – 7	1,6	0,18	2	15	30 – 100
	25 – 50	2667	8	200	65	60	1,1	1,3	4 – 7	1,6	0,18	2	15	30 – 100
	51 и старше	2667	8	200	65	60	1	1,2	4 – 7	1,6	0,18	2	13	30 – 100
В период беременности		2667	10	400	65	70	1,5	1,6	4 – 7	2,2	0,4	2,2	17	30 – 100
В период лактации		4333	17	400	M	90	1,6	1,A	4 – 7	7,1	0,28	7,6	70	30 – 100

Приложение 2

Витамины и их роль в ферментативных реакциях (А. Ленинджер, 1985)

Витамин	**Коферментная (или активная) форма**	**Тип катализируемой реакции или функция**
Водорастворимые		
Тиамин	Тиаминпирофосфат	Декарбоксилирование α-кетокислот
Рибофлавин	Флавинмононуклеотид	Окислительно-восстановительные реакции (перенос протонов и электронов)
Никотиновая кислота	Никотинамидадениндинуклеотид, никотинамидадениндинуклеотидфосфат	
Пантотеновая кислота	Кофермент А	Перенос ацильных групп
Пиридоксин	Пиридоксальфосфат	Перенос аминогрупп
Биотин	Биоцитин	Перенос CO_2
Фолиевая кислота	Тетрагидрофолиевая кислота	Перенос одноуглеродных фрагментов
Витамин B_{12}	Дезоксиаденозилкобаламин	Перенос связанного с углеродом атома водорода на соседний атом углерода
Аскорбиновая кислота	Не известна	Кофактор реакций гидроксилирования
Жирорастворимые		
Витамин А	Ретиналь	Зрительный процесс
Витамин D	1,25-дигидроксихолекальциферол	Регуляция обмена Ca^{2+} и фосфатов
Витамин Е	Не известна	Защита мембранных липидов
Витамин К	Не известна	Реакции карбоксилирования

Цитированная литература

1. Витамины / Натансон А. О., Спиричев В. Б., Шатерников В. А.; под ред. М. И. Смирнова. – М. : Медицина, 1974. – 496 с.
2. **Кандори, Х.** Фотоизомеризомеризация родопсина / Х. Кандори // Биохимия. – 2001. – Т. 66, вып. 11. – С. 136–161.
3. **Карнаухов, В. Н.** Биологические функции каротиноидов / В. Н. Карнаухов. – М. : Наука, 1988. – 241 с.
4. **Колотилова, А. И.** Витамины. Химия, биохимия и физиологическая роль / А. И. Колотилова, Е. П. Глушанков. – Ленинград : Изд–во Ленинградского ун–та, 1976. – 248 с.
5. Применение эргокальциферола в педиатрической практике : метод. рекомендации. – Ленинград : ГИДУВ, 1986. – 24 с.
6. **Смирнов, А. Н.** Ядерные рецепторы: номенклатура, лиганды, механизмы влияния на экспрессию генов / А. Н. Смирнов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 9. – С. 1157–1180.
7. **Утешев, Д. Б.** Современные представления о структуре и функциях ретиноидных рецепторов / Д. Б. Утешев, А. В. Сергеев, Б. С. Утешев // Эксперим. и клин. фарм. – 1998. – Т. 61, № 6. – С. 65–72.
8. **Goodman & Gilman's** The pharmacological Basis of Therapeutics / Goodman & Gilman's. – Eight Edition, V. 2. – 2002. – 846 c.
9. **Kasahara, T.** A new redox co-factor vitamin for mammals / T. Kasahara, K. Tadafumi // Nature. – 2003. – Vol. 422. – P. 832.
10. **Kumazawa, T.** Levels of pyrroloquinoline quinone in various foods / T. Kumazawa [et al.] // Biochem. J. – 1995. – Vol. 307. – P. 331–333.
11. **Ших, Е. В.** Клинико-фармакологические аспекты применения витаминных препаратов в клинике внутренних болезней / Е. В. Ших // МЗ РФ Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. – 2001. – № 1 (5). – С. 46–52.

Рекомендуемая литература

1. **Бохински, Р.** Современные воззрения в биохимии / Р. Бохински. – М. : Мир, 1987. – 544 с.
2. **Беккер З. Э.** Физиология и биохимия грибов / З. Э. Беккер. – М. : Изд–во МГУ, 1988. – 231 с.
3. **Беэр А. А.** Синтез витаминов / А. А. Беэр, И. А. Рубцов – М., 1956. – 260 с.
4. Витамины и минеральные вещества. Полная энциклопедия. / сост. Т. П. Емельянова. – СПб. : ИД Весь, 2001. – 368 с.
5. **Гусель, В. А.** Справочник педиатра по клинической фармакологии / В. А. Гусель, И. В. Маркова. – Ленинград : Медицина, 1990. – 320 с.

6. **Дамбахер, М. А.** Остеопороз и активные метаболиты витамина D / М. А. Дамбахер, Е. Шахт. – Швеция : Базель, 1996. – 140 с.
7. **Иваненко, Е. Ф.** Биохимия витаминов / Е. Ф. Иваненко. – Киев : Высшая школа, 1970. – 212 с.
8. **Лоуренс, Д. Р.** Клиническая фармакология. Т. 1/ Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт. – М. : Медицина, 1993. – 656 с.
9. **Овчинников, Ю. А.** Биорганическая химия / Ю. А. Овчинников. – М. : Просвещение, 1987. – 815 с.
10. **Соловьев Г. А.** Агрохимические условия питания растений и биосинтез витаминов / Г. А. Соловьев. – М. : Изд-во МГУ, 1985. – 104 с.
11. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелещука, О. А. Пятака. – Киев : Здоровье, 1987. – 736 с.
12. **Шульпекова, Ю. О.** Избыточный бактериальный рост в кишечнике: патогенетические особенности и лечебные подходы / Ю. О. Шульпекова // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 281–285.

При подготовке рукописи использованы материалы сайтов:

1. www. dsm.com/ru
2. www.consilium – medicum.com
3. www.intellect.org.ua
4. www.medfind.ru
5. www.MedicReferat.com.ru
6. www.solvay.ru
7. www.tryphonov.ru
8. www.vitamin.ru

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 3
ТЕРМИНОЛОГИЯ ПРЕДМЕТА 7
ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ С АНАБОЛИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ
Витамин А 16
Каротиноиды 29
Витамин Е 34
Витамины К 38
Кальциферолы 43
ВИТАМИНЫ, С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ОБМЕН (ВОДОРАСТВОРИМЫЕ) 57
Витамин B_1 57
Витамин B_2 65
Витамин B_3 71
Витамин B_5 75
Витамин B_6 81
Витамин B_9 87
Витамин B_{12} 93
Витамин С 97
Витамин Н 101
Витамин N 106
ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ 107
Витамин B_4 107
Витамин B_{15} 110
Инозит 111
Витамин F 112
Витамин Р 117
Витамин $B_т$ 118
Витамины Q 122
Витамин U 124
ВЕЩЕСТВА С ВИТАМИННОЙ АКТИВНОСТЬЮ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В МЕЖДУНАРОДНУЮ КЛАССИФИКАЦИЮ ВИТАМИНОВ 125
Пирролохинолинохинон (PQQ), ... 125
ВЕЩЕСТВА, ИСКЛЮЧЕННЫЕ ИЗ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ВИТАМИНОВ 128
Витамин B_{17} 128
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ 130
ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНОВ 133
МИФЫ О ВИТАМИНАХ 133
ЧТО МОЖНО ОЖИДАТЬ ОТ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИВИТАМИННОГО ДЕФИЦИТА? 140
Цитированная литература 144
Рекомендуемая литература 144
При подготовке рукописи использованы материалы сайтов 145
Приложение 1 141
Приложение 2 143

Список сокращений

Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
1,25-$(OH)_2$ D_3	1,25-Дигидроксихолекальциферол
Са-АТФаза	Кальциевая аденозинтрифосфатаза
FAO	Комитет по лекарственным и пищевым продуктам
RE	Эквиваленты ретинола
АДФ	Аденозиндифосфорная кислота
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АТФ	Аденозинтрифосфорная кислота
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	γ-Аминомасляная кислота
ДГФ	Дигидрофолиевая кислота
ДОФА	Дезоксифенилаланин
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	Интерлейкин
КоА, CoA (*англ.*)	Коэнзим А
КЩР	Кислотно-щелочное равновесие
МЕ	Международные единицы
НАД, NAD^+ (*англ.*)	Никотиамиддинуклеотид окисленный
$НАДН^+ + H$, $NADH^+$ (*англ.*)	Никотиамиддинуклеотид восстановленный
$НАДФ^+$, $NADP^+$ (*англ.*)	Никотиамиддинуклеотидфосфат окисленный
$НАДФН^+$, $NADPH^+$ (*англ.*)	Никотиамиддинуклеотидфосфат восстановленный
РАМН	Российская академия наук
РК	Ретиноевая кислота
РРК	Рецепторы ретиноевой кислоты
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
СССР	Союз советских социалистических республик
ТГФ, THF(*англ.*)	Тетрагидрофолиевая кислота
ТДФ, TPP (*англ.*)	Тиаминдифосфат
ТЕ	Эквиваленты токоферола
УФО	Ультрафиолетовое облучение
ФАД, FAD (*англ.*)	Флавинадениндинуклеотид
ФК	Фолиевая кислота
ФМН, FMN (*англ.*)	Флавинмононуклеотид
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЦНС	Центральная нервная система

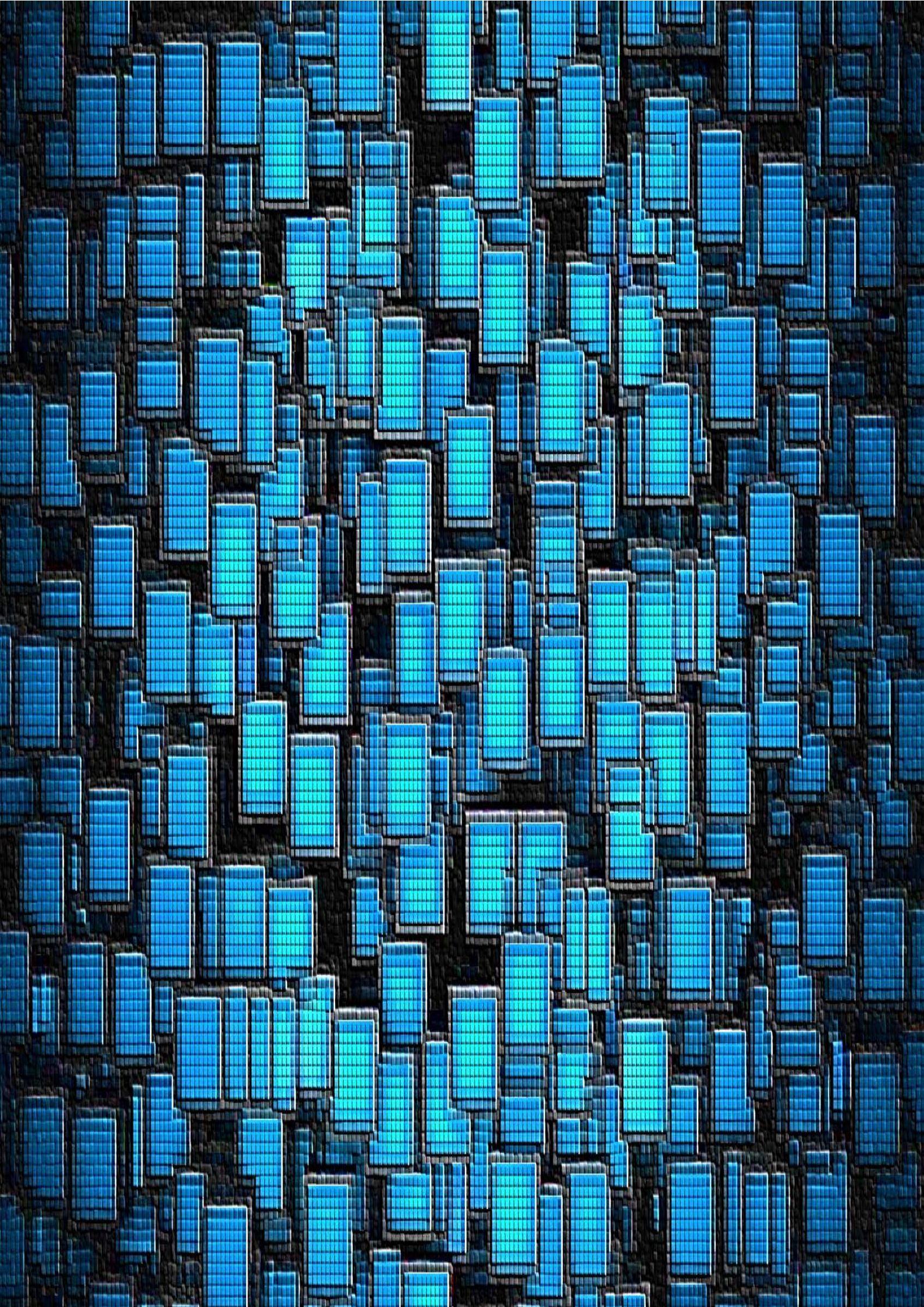
Учебное издание

Козлов Вадим Авенирович

ВИТАМИНЫ : История. Химия. Биохимия. Фармакология. Клиника

Учебное пособие

Подписано в печать 27.04.2012. Формат 60×84/8.
Бумага писчая. Печать оперативная.
Усл. печ. л. 18,5. Тираж 500 экз. Заказ № 343

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева»
428000, Чебоксары, ул. К. Маркса, 38

Отпечатано в отделе полиграфии
ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева»
428000, Чебоксары, ул. К. Маркса, 38